MINISTERIO DE TRABAJO Y ASUNTOS SOCIALES

SÍNDROME X FRÁGIL

Libro de consulta para familias y profesionales

VISIT…

SÍNDROME X FRÁGIL

Libro de consulta
para familias y profesionales

Grupo de Investigación en Retraso Mental
de Origen Genético - GIRMOGEN
Federación Española del Síndrome X Frágil

MINISTERIO
DE TRABAJO
Y ASUNTOS SOCIALES

SÍNDROME X FRÁGIL.
Libro de consulta para familias y profesionales

Directora de la publicación:
M.ª Isabel Tejada Mínguez, Presidenta de la Asociación GIRMOGEN

Edita:
Real Patronato sobre Discapacidad

Cuidado de la edición y distribución:
Centro Español de Documentación sobre Discapacidad,
del Real Patronato sobre Discapacidad.
Serrano, 140 • 28006 Madrid.
Tel.: 91 745 24 49 • Fax: 91 411 55 02
www.cedd.net • cedd@futurnet.es

Diciembre de 2006

Imprime:
Artegraf

NIPO: 214-06-023-0
Depósito Legal: M-50067-2006

Índice

PRÓLOGO 7

PRESENTACIÓN 9

1ª PARTE: ASPECTOS MÉDICO-GENÉTICOS DEL SÍNDROME X FRÁGIL (SXF) 11

1. Introducción histórica. Guillermo Glover 13
2. Genética y herencia. Francisco Martínez 19
3. Fenotipo físico y manifestaciones clínicas. Feliciano Ramos . . 25
   A. Aspecto físico (fenotipo) y manifestaciones clínicas en varones 25
   B. Aspecto físico (fenotipo) y manifestaciones clínicas en mujeres 28
4. El fenotipo cognitivo-conductual. Carme Brun 31
   A. Niños y varones adultos con la mutación completa 32
   B. Niñas y mujeres adultas con la mutación completa 36
5. Manifestaciones clínicas en las mujeres con premutación. Fallo Ovárico Prematuro (FOP). Mª Isabel Tejada 39
6. Síndrome de temblor-ataxia asociado al SXF (FXTAS). Isabel Fernández 45
7. Técnicas de diagnóstico molecular. Montserrat Milà 49
8. Consejo Genético. Elisabeth Gabau 59
9. Tratamiento farmacológico. Josep Artigas 67

10. Novedades sobre investigación del Síndrome X Frágil: utilización de modelos terapéuticos experimentales. Yolanda de Diego 79

2ª PARTE: ASPECTOS EDUCATIVOS, LABORALES, FAMILIARES Y PSICOSOCIALES DEL SXF 89

1. Tratamientos psicológicos, conductuales y logopédicos en la primera infancia y hasta la adolescencia. Eugenia Rigau y Kati García Nonell 91
2. Educación e integración: Una escuela para todos. Rubén González. 101
3. Terapias complementarias. Neysa Navarro. 109
4. La vida adulta: el trabajo y el ocio. Javier Albor 117
5. Necesidades de las familias. Eduardo Brignani 129
   A. Los padres 129
   B. El espacio de los hermanos 141
6. El movimiento asociativo en el Síndrome X Frágil. José Guzmán 147

ANEXOS 155

I. BIBLIOGRAFÍA CITADA 157
II. ASOCIACIONES Y OTRAS ENTIDADES 165
III. ABREVIATURAS 171
IV. RELACIÓN DE AUTORES 173

Prólogo

Los avances científicos que han tenido lugar en los últimos años han permitido identificar síndromes de etiología y naturaleza desconocida que, hasta hace tan sólo unos años, quedaban subsumidos en la definición genérica de "retraso mental".

Gracias a esos avances, estos síndromes cobran hoy naturaleza propia, lo que permite un tratamiento y una intervención más eficaces. Esto es lo que ha ocurrido con el Síndrome X Frágil, trastorno hereditario ligado al cromosoma X, que afecta principalmente a los varones y que es la causa más común de retraso mental heredado, y la segunda cromosomopatía después del síndrome de Down.

El conocimiento de estas patologías se ha visto favorecido por el desarrollo de publicaciones, no sólo científicas, sino también divulgativas, orientadas a la sociedad, en general; sin embargo, son las familias de las personas con alguna discapacidad las que han de estar informadas sobre la situación, circunstancias y posibilidades que tienen tanto a nivel científico como puramente informativo.

Este libro quiere ser una aportación más en el campo del Síndrome X Frágil; está concebido desde una visión plural, en el que se recoge información de los últimos avances científicos, así como de todos aquellos aspectos relacionados con la vida de una persona con este síndrome. Estoy segura de que esta publicación va a ser de gran utilidad y apoyo tanto para las familias como para los profesionales que trabajan para lograr la plena integración de las personas con el Síndrome X Frágil.

Quiero destacar la importante labor del Grupo de Investigación en Retraso Mental de Origen Genético -GIRMOGEN y de la Federación Española del Síndrome X Frágil, impulsores de esta publicación, que han conseguido conjugar el trabajo de prestigiosos autores y cuyo resultado

final esperamos sea de utilidad e interés para todos los que, de una u otra forma, están involucradas en el bienestar de las personas con esta discapacidad.

Esta conjunción de esfuerzos, línea directriz en las actuaciones del Real Patronato sobre Discapacidad, ha demostrado ser una forma eficaz de mejorar la calidad de vida de las personas con discapacidad y sus familias.

Amparo Valcarce García
Secretaria de Estado de Servicios Sociales, Familias y Discapacidad
Secretaria General del Real Patronato sobre Discapacidad

Presentación

Hace ahora cuatro años, en Junio del 2002, un grupo de profesionales que llevábamos trabajando desde hacía tiempo en el Síndrome X Frágil (SXF) –la discapacidad mental hereditaria más frecuente–, decidimos aunar nuestros esfuerzos en un grupo de trabajo, que se hizo realidad gracias a ser financiados en la convocatoria de Redes Temáticas de Investigación Cooperativa, del Instituto de Salud Carlos III (ISC III), del Ministerio de Sanidad.

Surgió así la RED GIRMOGEN (Grupo de Investigación en Retraso Mental de Origen Genético), que, además de tener unos claros objetivos científicos, se propuso también como meta la divulgación de sus conocimientos tanto a profesionales como a familias y a la sociedad en general.

Para tener una entidad legal y dar un futuro más estable a nuestro Grupo, hemos creado en este año 2006 una Asociación con el mismo nombre, que, desde su nacimiento, empieza ya a dar sus frutos como es este libro que tengo el placer de presentarles.

La publicación que tienen en sus manos surge a partir de un convenio firmado con la Federación Española del Síndrome X Frágil y el Real Patronato sobre Discapacidad, por el hecho de tener entre nuestros objetivos el priorizar la investigación del SXF y la colaboración con las entidades vinculadas al síndrome, asesorando a las Asociaciones de pacientes, y colaborando en tareas educativas, sociales y científicas. Como el Real Patronato sobre Discapacidad tiene también entre los suyos, el prestar apoyo a organismos, entidades, especialistas y promotores en materia de estudios, investigación y desarrollo, información, documentación y formación, era evidente que la conjunción de objetivos facilitaba esta tarea en común. Me gustaría agradecer desde estas líneas el apoyo institucional que hemos tenido desde el Real Patronato sobre Discapacidad,

así como el haber recibido todo tipo de facilidades y un trato enormemente afable y cordial por parte de todas las personas que trabajan en esta Institución.

Este libro presenta, en su primera parte, el trabajo y el esfuerzo de los miembros de GIRMOGEN, plasmado en sus conocimientos científicos, adquiridos a lo largo de años de dedicación en sus laboratorios o en la práctica clínica diaria, y en el trato con los pacientes con el SXF y sus familias. Pero no queríamos escribir sólo nosotros, y sólo de los aspectos médico-genéticos del SXF, sino también de la vida cotidiana, social, afectiva, laboral y lúdica de los pacientes y sus familias. Por ello, invitamos a participar en este libro a toda una serie de profesionales relacionados con los aspectos citados, y buenos conocedores del SXF. Ha sido todo un placer para mí constatar cómo todos ellos acogieron de forma entusiasta la idea que les proponíamos y han cumplido magistralmente con los fines que deseábamos.

Finalmente, no puedo acabar esta presentación sin decir bien alto, que este libro no hubiera sido posible sin los pacientes con el SXF y sus familias; sin las Asociaciones que se han creado a lo ancho y largo de la geografía española y sin la Federación que las agrupa, y está en convenio con nosotros. Todos ellos nos han motivado permanentemente con su estímulo, con la generosa aportación de fotos, con el entusiasmo y pasión en fin, que ponen en todo aquello que creen puede mejorar las condiciones de vida de sus afectos y de los que los rodean. El último capítulo, escrito por el Presidente de la Federación española del SXF, cierra así este libro alabando el asociacionismo como algo fundamental y necesario en la sociedad en que vivimos.

El resultado de todo es este libro multidisciplinar, científico y divulgativo, de lectura y consulta, que espero y deseo les sea útil.

Mª Isabel Tejada Mínguez
Presidenta de la Asociación GIRMOGEN
Directora de la publicación

1ª PARTE

ASPECTOS MÉDICO-GENÉTICOS DEL SÍNDROME X FRÁGIL (SXF)

1. Introducción histórica

Guillermo Glover López
Centro de Bioquímica y Genética Clínica
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca
Murcia

El Síndrome X Frágil (SXF) es la forma más común de discapacidad intelectual hereditaria. Por ser un desorden ligado al cromosoma X, lo padecen fundamentalmente los varones y es transmitido por las mujeres.

Los inicios de su conocimiento se remontan al año 1943, cuando Martin y Bell publicaron una extensa familia con 11 varones afectados de retraso mental, que sugería una herencia ligada al sexo (al cromosoma X). Los afectados presentaban unos rasgos físicos característicos, que coinciden con los que hoy se consideran típicos del síndrome. El cuadro clínico fue denominado como síndrome de Martin-Bell, en honor a los autores del trabajo (Martin y Bell, 1943).

Ciertamente no era esa ni la primera ni la única publicación que describía la mayor frecuencia de retraso mental en varones, lo cual ya se conocía desde finales del siglo XIX, pero el trabajo de Martin y Bell era el primero en el que se diferenciaba un fenotipo con unas características peculiares que podían servir para identificarlo y diferenciarlo de otros cuadros con retraso mental.

En el año 1969, una publicación del Dr. H. Lubs describía una anomalía cromosómica en dos hermanos con retraso mental y en su madre. La anomalía consistía en un estrechamiento (casi rotura) de la zona distal del brazo largo del cromosoma X que el propio Dr. Lubs denominó inicialmente "marcador" X (Lubs, 1969) y que, posteriormente, por el aspecto de fragilidad que daba a esa zona cromosómica, se llamó "sitio frágil", término que acabó popularizándose y dándole el nombre definitivo a esta nueva entidad: Síndrome X Frágil (SXF). Como los hallazgos físicos de los pacientes de Lubs y los de Martin y Bell eran muy similares, se llegó a la conclusión que representaban el mismo cuadro clínico.

Conviene recordar lo limitadas que eran por aquellas fechas las técnicas de análisis genético, que no iban mucho más allá de la realización de simples

cariotipos que no permitían mucho más que el contaje del número de cromosomas y comprobar si existían grandes deleciones o duplicaciones.

Una década después, a finales de los setenta, los laboratorios de citogenética disponían ya de técnicas fiables que permitían identificar la fragilidad en el extremo del cromosoma X y, una vez más, como en tantas ocasiones en ciencia, fue la casualidad la que permitió desvelar la hasta entonces incógnita del cromosoma X frágil. Tras el trabajo pionero de Lubs pasó casi una década sin que se volvieran a conocer nuevos casos de pacientes con fragilidad en el cromosoma X. Fue en 1977 cuando el investigador australiano G. Sutherland demostró que se necesitaba un medio de cultivo especial, pobre en ácido fólico, para poder observar la fragilidad del X en el cariotipo (Sutherland, 1977). Este descubrimiento fue debido a la casualidad, ya que por determinadas circunstancias tuvo que cambiar el medio de cultivo que habitualmente utilizaba por otro pobre en ácido fólico. Con ese medio de cultivo se observaban porcentajes variables de células con X frágil, oscilando entre el 3 y el 50%. A medida que se estudiaban más pacientes se pusieron de manifiesto dos hechos: 1) que muy raramente se superaba el 50% de cromosomas X con fragilidad, y 2) en las mujeres el porcentaje era significativamente más bajo que en varones, cuestionando su validez como método diagnóstico en las mismas.

Con la ayuda de las técnicas de bandeado cromosómico se confirmó que el sitio frágil se localizaba exactamente en la región Xq27.3 (Figura 1), el cual era dependiente del ácido fólico. A medida que se estudiaban más casos, quedaba claro que la fragilidad del cromosoma X se asociaba a discapacidad intelectual y a rasgos dismórficos comunes en los varones afectados: orejas grandes y/o antevertidas, cara alargada, o macroorquidismo, que aparece al llegar la pubertad. También eran comunes los trastornos de conducta, como la hiperactividad con o sin déficit de atención, o el comportamiento autista, que actualmente se consideran hallazgos asociados al SXF.

En muchas de las familias en las que se confirmó el diagnóstico de SXF, se daban casos de mujeres afectadas, pero en las que la discapacidad intelectual no era tan evidente, ni presentaban los rasgos dismórficos habituales en los varones. Sin embargo, algunas de estas mujeres tenían una discapacidad intelectual leve o moderada.

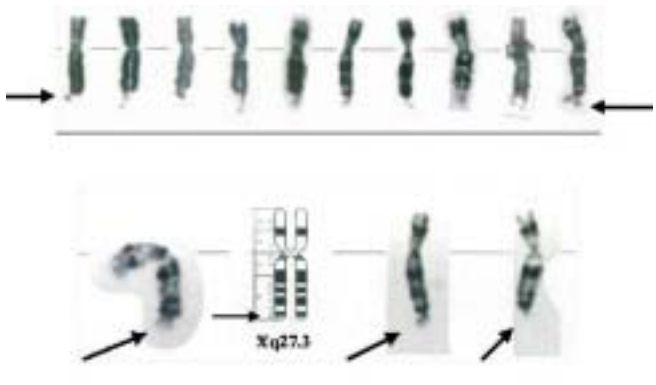


Figura 1: Diversos aspectos de la fragilidad del cromosoma X (foto tomada de la Tesis Doctoral de M.I. Tejada, 1983).

La década de los 80 nos trajo una serie de teorías y descubrimientos que cambiaron de forma significativa el grado de conocimiento del SXF. En primer lugar, Pembrey y cols. (1985) demostraron que en familias con SXF, los individuos afectados y con mutación completa eran siempre descendientes de una mujer portadora de premutación. Posteriormente, Laird (1987) propuso que la alteración genética que da lugar al SXF, se produce por la impronta (marcado) anormal de una región en el cromosoma X, que produce una inactivación permanente de uno o más genes del cromosoma. Paralelamente, las observaciones de Sherman y cols. (1985), sobre los patrones de segregación del SXF en numerosas familias a lo largo de todo el mundo, apuntaban a un patrón de herencia no convencional, que no seguía las leyes mendelianas clásicas y que se denominó "paradoja de Sherman", y que se resumía en estos puntos:

1) No existían mutaciones "de novo" (espontáneas) y todos los afectados eran hijos de madres portadoras.
2) Aproximadamente un 20 % de varones con mutación completa no expresaba ningún síntoma.
3) Una elevada proporción de mujeres portadoras presentaba cierto grado de déficit intelectual, casi siempre más leve que el de los varones afectados.

4) El riesgo de SXF en los descendientes dependía del sexo y el fenotipo del progenitor portador:
   a) Las hijas de varones portadores asintomáticos, casi nunca tenían déficit intelectual, mientras que las hijas de mujeres portadoras asintomáticas tenían un 30% de riesgo de padecer el SXF.
   b) Las mujeres portadoras con déficits cognitivos presentaban un mayor riesgo de tener hijos/as con SXF que las portadoras con inteligencia normal.
   c) El riesgo de tener un descendiente con SXF aumentaba en cada generación. A este fenómeno se le denomina "anticipación genética".

Coincidiendo con estas observaciones se producía una mejora en las técnicas de diagnóstico genético (molecular) del SXF. Sin embargo, durante los años previos al descubrimiento del gen FMR1 en 1991, el diagnóstico molecular indirecto a través de estudios de ligamiento con sondas genómicas (marcadores) no estaba exento de dificultades, debidas fundamentalmente a los fenómenos de recombinación genética (entrecruzamientos) entre cromosomas homólogos.

La identificación de la fragilidad cromosómica en Xq27.3 y el desarrollo de sondas moleculares cada vez más próximos a la zona de la fragilidad, sirvieron de base para la localización del gen responsable del SXF, hecho que se produjo a mediados de 1991, cuando varios grupos independientes identificaron que una expansión del triplete repetitivo CGG en el extremo 5´ –no codificante– del gen FMR1 era la causa del síndrome (Verkerk y cols, 1991).

El SXF es, por tanto, una enfermedad monogénica ligada al cromosoma X, región Xq27.3, y producida por una mutación en el gen FMR1 (*Fragile X Mental Retardation-1*) (Fu y cols., 1991).

Hoy se acepta que la secuencia genética relacionada con el SXF se presenta en tres formas o estados: normal, premutación (PM) y mutación completa (MC), dependiendo del número de tripletes CGG que contenga. La población normal tiene entre 5 y 55 repeticiones; los individuos con PM tienen entre 55 y 200 repeticiones; mientras que la MC, presente en varones y mujeres afectados, contiene expansiones superiores a 200 CGGs, por lo general entre 1.000 y 2.000.

Desde el punto de vista clínico, en los últimos años han aparecido dos nuevos sub-fenotipos, de aparición tardía: el primero de ellos, el fallo ovárico

prematuro (FOP), lo advirtieron Murray y cols. en 1998 en mujeres con PM, sugiriendo que el gen FMR1 intervenía en el desarrollo y maduración del ovario. Años después, Bretherick y cols. (2005) encontraron también una asociación entre esta patología y el aumento del número de alelos intermedios y normales altos en el gen FMR1 (de 35 a 54 repeticiones).

El segundo de los fenotipos fue descrito por Hagerman y cols. (2001) en adultos con PM y se caracterizaba por: temblor intencional progresivo, ataxia, parkinsonismo, déficit cognitivo, atrofia cerebral generalizada, e impotencia sexual. El cuadro fue denominado FXTAS (*Fragile X Associated Tremor/Ataxia Syndrome*) y suele aparecer pasados los 50 años de edad. En los afectados, se han encontrado niveles muy elevados (hasta 4 veces lo normal) del ARNm del gen FMR1, lo que da como resultado un efecto patogénico por ganancia de función.

Por su relativamente alta incidencia en la población y ante la falta de hallazgos típicos durante la primera infancia, el estudio del gen FMR1 para descartar el diagnóstico de SXF es actualmente uno de los tests genéticos más solicitados a los laboratorios de genética molecular. Los casos estudiados son en su mayoría niños con déficit intelectual de grado leve a moderado cuya causa no ha sido identificada, aunque no debemos de olvidar su indicación en mujeres con FOP y en individuos de más de 50 años con ataxia y temblor.

2. Genética y herencia

Francisco Martínez Castellano
Unidad de Genética y Diagnóstico Prenatal
Hospital Universitario La Fe
Valencia

Las causas genéticas del Síndrome X Frágil (SXF)

La causa genética del SXF es una mutación o cambio en la secuencia normal del ADN, en el gen FMR1, que da lugar a una inactivación del mismo y, en consecuencia, a la falta de síntesis de la proteína (FMRP) que sintetiza. La mutación más frecuente consiste en el alargamiento (expansión) de una pequeña parte de su secuencia formada por la repetición de las bases nitrogenadas citosina-guanina-guanina, que de forma abreviada se denomina CGG. Esta repetición del triplete CGG se encuentra al principio del gen, en una zona que no guarda información para la proteína que codifica, sino que más bien tendría que ver con su actividad, en concreto, que se sinteticen más o menos copias del la proteína FMRP. Esta secuencia repetitiva suele contener entre 6 y 55 repeticiones del triplete CGG, siendo la más frecuente la de 30 repeticiones. En cambio, en el Síndrome X Frágil se da una expansión del número de repeticiones de este triplete CGG hasta contener más de 200 (Kremer y cols., 1991; Yu y cols., 1991).

Se ha demostrado que la presencia de un número grande de repeticiones CGG ocasiona una dificultad, prácticamente un bloqueo, sobre el funcionamiento del gen, de forma que éste es incapaz de sintetizar la proteína FMRP. Aparentemente, la inactivación del gen se debe a un doble efecto de la expansión, ya que por un lado ésta tiene un efecto directo sobre la maquinaria de la célula que construye las proteínas a partir de las instrucciones de los genes (Tassone y cols., 2000). Por otro lado, también tendría un efecto indirecto sobre la cantidad de moléculas que llevan esas instrucciones para sintetizar la proteína FMRP, los denominados “mensajeros”, al ocasionar que el gen FMR1 se encuentre marcado como si estuviera inactivado. Esta marca es la metilación, la adición del compuesto metilo en el propio ADN del gen,

tal y como ocurre en la mayoría de los genes de uno de los dos cromosomas X en mujeres, que se encuentra inactivado, así como en otros genes que se deben bloquear de forma específica para silenciar algunos genes en determinados tipos de células (Oberlé y cols., 1991).

En casos excepcionales, se han descrito otras mutaciones, que son pequeños cambios puntuales de la secuencia del gen FMR1 y que también dan lugar a un déficit de proteína. También se han encontrado pérdidas o deleciones completas o parciales del gen FMR1 (Gedeon y cols., 1992).

En la mayoría de las células del organismo, la ausencia de FMRP no tiene ninguna repercusión, porque hay otros dos genes muy similares al gen FMR1 que suplen perfectamente su ausencia, y que se denominan FXR1 y FXR2. En cambio, estos dos genes están silenciados en las células del sistema nervioso central (encéfalo y médula espinal), por lo que son estos órganos los más afectados por la ausencia de la proteína FMRP. En cuanto a la función de esta proteína, hoy sabemos que es bastante compleja, pero que básicamente está implicada en la inactivación o activación de otros genes cuyas proteínas se localizan en las sinapsis neuronales activas. En última instancia, la FMRP tendría un papel en el proceso de maduración final de las conexiones sinápticas entre neuronas, contribuyendo a potenciar algunas y posiblemente eliminando aquellas que son innecesarias (Oostra y cols., 2001).

¿Cómo se hereda el Síndrome X Frágil?

La herencia del SXF sigue básicamente el patrón de cualquier patología hereditaria ligada al cromosoma X –como pueden ser el daltonismo o la hemofilia–, pero modificadas por el modo en el que se transmite la mutación que causa la enfermedad, sin olvidar que también puede afectar a las mujeres.

En individuos con premutación (PM) (expansiones que contienen entre 55 y 200 repeticiones CGG), el funcionamiento del gen FMR1 no llega a estar tan afectado como para que aparezcan síntomas de SXF. Las personas con PM pueden tener niveles reducidos de proteína FMRP, pero la cantidad disponible es suficiente para que las neuronas se desarrollen normalmente. Por eso se les denomina portadores "asintomáticos". Por otra parte, una PM tiende a cambiar de tamaño al pasar de una genera-

ción a otra, transmitiéndose por tanto de forma inestable, y con diferentes consecuencias según el receptor sea hombre o mujer.

El varón transmite su único cromosoma X a todas sus hijas, mientras que a sus hijos varones les transmite obligadamente su cromosoma Y. Por eso, todas las hijas de un varón con PM en el gen FMR1 serán portadoras. El tamaño de esta PM no será exactamente el mismo que el del padre, pudiendo aumentar o disminuir ligeramente su tamaño. Por otra parte, un varón portador no transmite nunca la mutación completa (MC) del SXF. De hecho, incluso en los casos anecdóticos de varones con MC que han tenido descendencia, sus hijas heredaron la expansión reducida a PM.

Por el contrario, una mujer posee dos cromosomas X, y transmite uno u otro con igual probabilidad (Figura 1). Por eso, las mujeres con PM pueden transmitir la expansión, o no, con un riesgo del 50% tanto a sus hijos como a sus hijas. Otra diferencia que presentan las mujeres frente a los varones transmisores es que la PM tiende a aumentar de tamaño en el paso de una generación a la siguiente, con escasas excepciones. Cuando es la

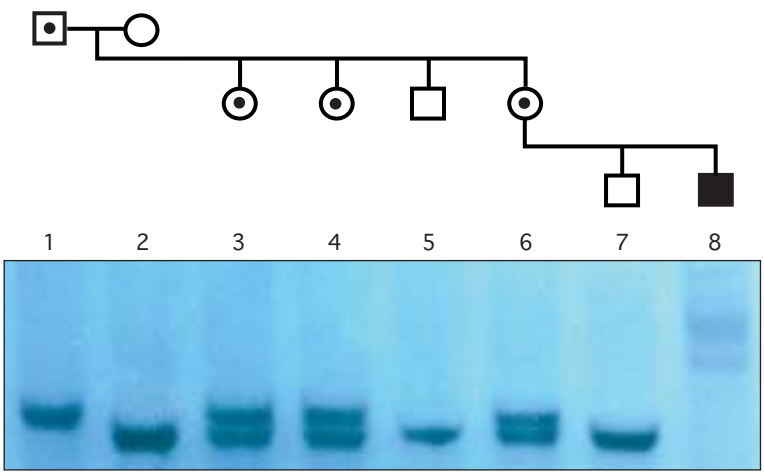


Figura 1: Herencia del SXF. La MC causante del síndrome (línea 8) se hereda siempre de la madre, mientras que la PM puede heredarse tanto de la madre como del padre. En el ejemplo aquí representado vemos cómo un varón con PM (línea 1 y señalada en el árbol genealógico mediante un punto) la transmitió a sus hijas, pero no a su hijo, mientras que una de éstas la ha transmitido como MC a uno de sus dos hijos.

mujer quien transmite una PM, habitualmente ésta será de mayor tamaño en la siguiente generación, donde puede alcanzar el umbral de una MC (>200 CGGs). De hecho, en este gen, todas las expansiones en el rango de la MC siempre son de herencia materna (Fu y cols., 1991).

Por otra parte, el riesgo de transmitir el SXF depende de la posibilidad de transmitir la expansión como PM o como MC, y esta posibilidad depende sobre todo del tamaño de la propia PM. En la Tabla 1 se muestran las probabilidades de que una PM se expanda a MC en la siguiente generación, basándose en estadísticas de una larga serie de familias. Cuanto más grande es la PM, ésta es más inestable y por tanto tiene mayor probabilidad de transformarse en MC. Por otro lado, hay que tener en cuenta que el riesgo de padecer SXF depende no sólo de heredar o no la MC, sino también del sexo. Los varones, que carecen de una segunda copia del gen FMR1, estarían afectados, mientras en el caso de las mujeres la situación es mucho más variable. Se estima que cerca de la mitad de las mujeres con MC no presentan manifestaciones clínicas de SXF, mientras que un número equivalente puede mostrar un cierto grado de afectación intelectual, que oscila desde los casos límite (con un CI en torno a 70) hasta un déficit intelectual moderado, totalmente equivalente al que presentan los varones, y siendo más habitual un grado de afectación leve (ver los capítulos siguientes para más información).

Tabla 1.
Frecuencias observadas con que las PMs de origen materno se expanden a MC. La probabilidad de expansión depende básicamente del propio tamaño de la PM en la madre

	N° de hijos con mutación completa/N° de hijos con expansión			
Tamaño premutación materna	**Nuestra serie**	**Nolin y cols. (1996)**	**Combinado**	**Riesgo de transmisión a la descendencia**
50-59	0/8	1/27	1/35 (3%)	1,5%
60-69	3/12	6/113	9/125 (7%)	3,5%
70-79	8/12	28/90	36/102 (35%)	18%
80-89	12/13	81/140	93/153 (60%)	30%
90-99	9/9	89/111	98/120 (82%)	41%
100-200	27/28	194/197	221/225 (98%)	49%

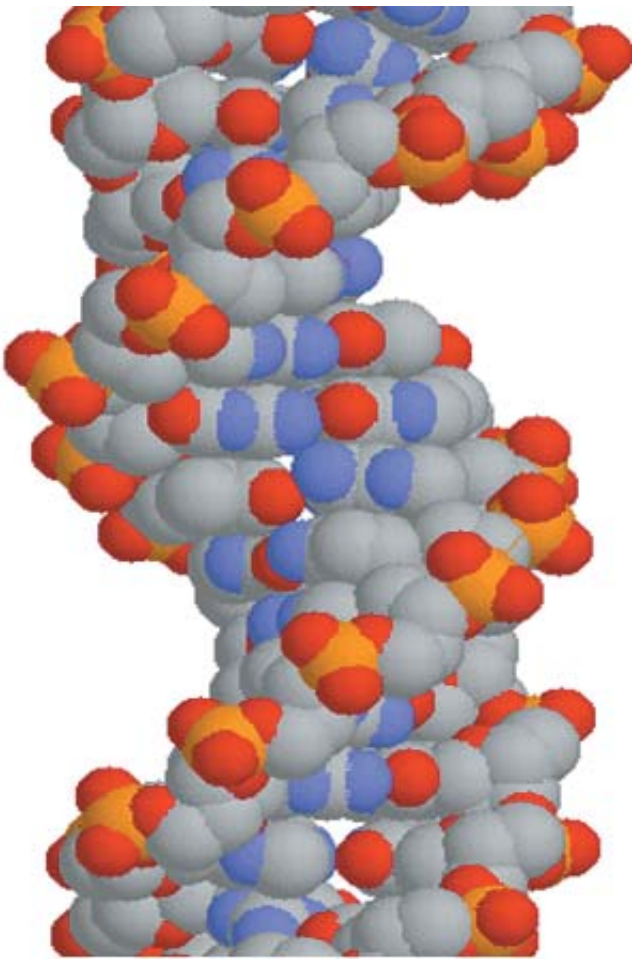
¿Son iguales todas las mutaciones completas?

La mutación completa del Síndrome X Frágil, una vez superado el umbral de las 200 repeticiones del triplete CGG, tendrá básicamente el mismo efecto sobre el funcionamiento del gen, independientemente de presentar un tamaño mayor o menor. Otra cosa es el efecto final de la disminución o ausencia de la proteína FMR1 en cada individuo, dado que puede haber multitud de factores genéticos y ambientales que modulen este efecto. Por otra parte, hay dos factores intrínsecos con un efecto demostrado sobre la funcionalidad del gen: los mosaicos y la metilación parcial.

El mosaicismo consiste en que en ocasiones no todas las células del individuo llevan la misma información genética. De hecho, la propia MC tiene tal grado de inestabilidad que es habitual encontrar en la misma persona diferencias en el tamaño de la expansión, de tal forma que puede haber células con 300 repeticiones, células con 400, con 500, etc. Tampoco es un hallazgo excepcional encontrar que parte de las células de una persona con el SXF presentan una expansión en el rango de la PM, y que por tanto tienen el gen FMR1 en estado activo. Esto se ha descrito en un 15% a un 40% (según las series) de las personas con el síndrome, y cualquier laboratorio que realice el estudio genético del síndrome lo habrá comprobado. También se ha demostrado que los casos con un elevado grado de mosaicismo mutación/premutación o mutación/tamaño normal presentan estadísticamente un grado de funcionamiento superior a la media. Por otra parte, no hay que olvidar que habitualmente el diagnóstico genético se realiza con ADN de células sanguíneas, que puede ser indicativo pero no representativo de la situación en otros tipos de células. Por su propia naturaleza, las variantes en mosaico pueden encontrarse más representados en unas células y menos representados en otras, por lo que el valor pronóstico del mosaicismo en células sanguíneas es relativo (Rousseau y cols., 1994).

De forma similar, aunque con una frecuencia menor, hay casos que presentan un "mosaico de metilación", de tal forma que la misma expansión puede estar completamente metilada (inactivada) en unas células y no metilada en otras. Generalmente este hallazgo ocurre cuando la mutación completa es pequeña, cercana al rango de la premutación, y también se asocia estadísticamente a los casos más leves. Un caso extremo, pero excepcional es aquél en que se halla una expansión en el rango de la mutación

completa, que aparentemente se encuentra completamente desmetilada (McConkie-Rosell y cols., 1993). El hecho de que sean personas con una afectación muy leve del síndrome hizo abrigar esperanzas sobre una hipotética aproximación terapéutica para el SXF.



3. Fenotipo físico y manifestaciones clínicas

Feliciano J. Ramos Fuentes
Departamento de Pediatría
Facultad de Medicina
Universidad de Zaragoza

A. Aspecto físico (fenotipo) y manifestaciones clínicas en varones

Los hallazgos clínicos de los varones con Síndrome X Frágil (SXF) dan lugar, en conjunto, a un aspecto físico externo (fenotipo) característico, que suele ser reconocible por el profesional médico familiarizado con este cuadro (Tabla 1). El fenotipo típico del SXF incluye cuatro rasgos principales, que suelen estar presentes en la mayoría de los varones afectados:

- cara alargada con frente amplia y mentón prominente,
- orejas grandes y despegadas,
- hiperlaxitud articular (con movilidad aumentada),
- testículos grandes (macroorquidismo), tras la pubertad.

En el SXF es importante tener en cuenta la edad del paciente, ya que algunos hallazgos pueden estar presentes o no según se trate de niños o adultos (Fotos 1, 2 y 3); por ejemplo, la laxitud de las articulaciones disminuye con la edad, o el tamaño de los testículos suele ser normal hasta que llega la pubertad (aunque hay un 10-15% de niños que presentan macroorquidismo antes de la pubertad).

Otros hallazgos físicos frecuentes son: cabeza grande (macrocefalia), anomalías en la boca, con paladar elevado y dientes apiñados en los maxilares, que suelen producir una mala oclusión de las arcadas dentarias.

En las extremidades los hallazgos más habituales son los pies planos, por disminución en la curvatura de la bóveda plantar, manos con dedos algo ensanchados en su extremo distal, pulpejo de las yemas de los dedos salientes, rodillas que se incurvan hacia atrás (*genu recurvatum*).

Las anomalías del tejido conectivo son prácticamente constantes en pacientes con SXF, destacando la presencia de hiperextensibilidad articular, más marcada en las pequeñas que en las grandes articulaciones. Existe

Foto 1: Niños con fenotipo típico del SXF.

Foto 2: Niños con fenotipo menos evidente.

Foto 3: Aspecto físico de dos varones adultos con SXF.

la posibilidad de que se vean afectadas las válvulas del corazón, especialmente la válvula mitral, en la que puede originarse un prolapso, que produce un soplo cardiaco, pero que en la mayoría de los pacientes no tiene repercusiones clínicas importantes.

En el SXF son habituales la alteraciones oculares, destacando, por su frecuencia, el estrabismo (por hipotonía del músculo ocular), que se presenta en un 35-50% de los casos. Asimismo, los niños con SXF padecen frecuentes otitis de repetición, por lo que es importante el seguimiento por parte de un especialista en otorrinolaringología.

Algunos pacientes con SXF presentan sobrepeso u obesidad manifiesta, dando lugar en los casos más extremos al llamado fenotipo "Prader-Willi-like" (que recuerda al Síndrome Prader–Willi).(Foto 4).

La exploración neurológica suele mostrar una hipotonía generalizada de leve a moderada, que se acompaña de diversas disfunciones motoras menores. Alrededor de un 15% de pacientes con SXF presenta epilepsia, habiéndose descrito un patrón electroencefalográfico análogo de la epilepsia parcial con paroxismos rolándicos, que es dependiente de la edad y el sexo. La epilepsia asociada al SXF tiende a seguir un curso benigno y las convulsiones suelen desaparecer antes de cumplir los 20 años.

Utilizando técnicas de neuroimagen se ha observado la presencia de anomalías en la morfología del cerebro de varones con SXF. Las más frecuentes son la dilatación de los ventrículos cerebrales (ventriculomegalia), y las anomalías en el tamaño de algunas estructuras cerebrales, como el hipocampo o el núcleo caudado, de mayor tamaño, o el giro temporal superior y el vermis cerebeloso, que tienen un tamaño reducido respecto al normal. En algunos estudios estas anomalías se han relacionado con el rendimiento intelectual de los niños con SXF, y con el estado de metilación del gen FMR1.

Recientemente se ha descrito un nuevo cuadro clínico relacionado con el SXF, en el que aparece temblor intencional y ataxia en varones de más de 50-60 años con portadores de premutación (PM). La incidencia de este cuadro, denominado Síndrome de temblor-ataxia asociado al SXF (FXTAS, del Inglés), en varones con premutación es de alrededor del 20%. En varones de más de 50-60 años con ataxia y temblor intencional está indicado el estudio del gen FMR1, especialmente si estos signos se acompañan de parkinsonismo, disfunciones del sistema nervioso autóno-

mo o disminución del rendimiento intelectual. (En el capítulo 6 se trata más ampliamente esta patología).

Tabla 1.
Manifestaciones clínicas más frecuentes en el SXF

Físicas
– Cara alargada con frente amplia y mentón prominente
– Pabellones auriculares grandes y salientes
– Hiperlaxitud de articulaciones
– Testículos grandes (macroorquidismo) (en varones tras la pubertad)
– Estrabismo
– Pies planos
– Soplo cardiaco (prolapso mitral)
– Piel fina
Inteligencia y comportamiento
– Discapacidad intelectual (leve-moderada)
– Retraso en la aparición del lenguaje
– Hiperactividad con déficit de atención
– Evitación de la mirada
– Comportamiento de tipo autista

B. Aspecto físico (fenotipo) y manifestaciones clínicas en mujeres

Aunque el SXF es un cuadro genético con patrón hereditario aparentemente "ligado al sexo", ya desde las primeras publicaciones era evidente que había mujeres afectadas, encajando con la forma dominante de herencia ligada al sexo. Las manifestaciones clínicas de SXF en mujeres afectadas con mutación completa (MC), en general, son más leves y variables que en los varones, probablemente debido a la inactivación al azar de uno de los cromosomas X femeninos (Fotos 5 y 6).

Como regla general, el aspecto físico de las mujeres con MC es menos evidente que el de los varones afectados con el mismo tipo de mutación, aunque hay casos de mujeres que presentan el fenotipo clásico del síndrome. Curiosamente, y al contrario que en los varones, se ha observado que

Foto 4: Niño con fenotipo *"Prader-Willi like"* con su padre.

Foto 5: Niña de 8 años con SXF y fenotipo bastante característico.

las niñas con SXF tienen una talla media menor de la normal.

Las mujeres con PM, que son la gran mayoría de madres de niños y/o niñas afectados, suelen tener un aspecto físico normal. No obstante, en estas mujeres son relativamente frecuentes los problemas ginecológicos, entre los que destaca por su frecuencia el llamado fallo ovárico prematuro (FOP) (ver capítulo 5), presente en estas mujeres con una frecuencia 4 a 5 veces superior a la población control. Actualmente, debido a esta asociación, se recomienda incluir el estudio molecular del gen FMR1 en los protocolos de estudio del FOP.

Foto 6: Dos hermanos con MC y fenotipo SXF.

Según los datos disponibles hoy día, más del 20% de las mujeres con PM tienen síntomas de FOP. Se trata de un porcentaje elevado si lo comparamos con el 1% de la población general. En el capítulo 5 se da información más detallada y extensa sobre este problema.

Fenotipos asociados al SXF

En algunos pacientes con SXF, especialmente varones, el aspecto físico característico puede verse modificado por la presencia de manifestaciones clínicas no asociadas al síndrome. Son los llamados "fenotipos-asociados al SXF", de los que destacamos a continuación los más frecuentes:

- Fenotipo síndrome de Prader- Willi (*Prader Willi-like*): incluye obesidad, cara redondeada, talla baja, hiperpigmentación cutánea difusa, pies y manos pequeñas con dedos gruesos (Figura 4).
- Fenotipo síndrome de Sotos (*Sotos-like*): Asociado a hipercrecimiento pre- y postnatal, macrocefalia y características faciales similares a dicho síndrome (frente amplia, mentón alargado, etc.).

4. El fenotipo cognitivo-conductual

Carme Brun Gasca
Departamento de Psicología Clínica y de la Salud
Facultad de Psicología
Universidad Autónoma de Barcelona

El fenotipo conductual

De la misma manera que se ha visto en el Capítulo 3 que las personas afectadas por el Síndrome X Frágil (SXF) pueden presentar características físicas similares, también existe una tendencia en ser similares en cuanto a afectación cognitiva y alteraciones de conducta y lenguaje; esto constituye el fenotipo conductual.

En el estudio del retraso mental de origen genético se tiene cada vez más en cuenta el fenotipo conductual asociado a cada síndrome. El término Fenotipo Conductual fue utilizado por primera vez en 1972 por Nyhan, y desde entonces son numerosos los estudios en diferentes patologías genéticas que incluyen esta valoración. Actualmente la definición más aceptada de Fenotipo conductual es la de Flint y Yule (1994):

> "El fenotipo conductual es un patrón característico a nivel motriz, cognitivo, lingüístico y de trastornos en el área social que se asocia de manera consistente con un trastorno biológico".

En el caso del SXF, dada su elevada frecuencia, estos estudios se han realizado con muestras grandes de pacientes y ofrecen ya resultados muy relevantes. Especialmente en niños pequeños (antes de la pubertad), el fenotipo conductual suele ser más consistente que el fenotipo físico, por lo que es muy importante conocerlo; tanto porque puede permitir sospechar el diagnóstico, como para mejorar la intervención y conocer mejor la evolución natural de este trastorno.

El fenotipo, tanto físico como conductual, suele ser más leve en las niñas y mujeres con la mutación del SXF y es, por tanto, más difícil su detección en edades tempranas si no hay antecedentes familiares del síndrome. Por otro lado, existen actualmente líneas de investigación que per-

miten afirmar que algunas personas portadoras de la premutación, tanto varones como mujeres, algún tipo de afectación clínica relacionada con esta alteración.

A continuación se exponen algunas de las características cognitivas y conductuales que suelen darse asociadas al SXF; es importante recordar que el hecho de padecer este síndrome puede predisponer a ciertos rasgos y ser causa de vulnerabilidad a determinados trastornos, pero cada individuo tiene una situación social, familiar, personal e incluso genética (si tenemos en cuenta el resto de genes) que son igual de importantes y que le confieren características y tendencias únicas. Estas características que decribimos a continuación son, por lo tanto, generales y no se dan en la totalidad de los afectados.

A. Niños y varones adultos con la mutación completa

El nivel cognitivo de los varones con el SXF suele estar afectado. El 80-90% de ellos presenta deficiencia intelectual. En los hombres con la mutación completa, el C.I. (Cociente Intelectual) se sitúa en la mayoría de casos en el rango de retraso mental moderado a severo, aunque existe un pequeño grupo llamado de "alto rendimiento" (*high functionning)* que puede mantener un nivel de inteligencia límite con la normalidad. Este grupo de pacientes, a pesar de tener mayor nivel intelectual, presenta las características propias del síndrome en cuanto a conducta y perfil cognitivo.

Más interesante que el nivel intelectual es el perfil cognitivo, es decir, cuáles son los aspectos que les suponen mayor dificultad y para cuáles tienen más facilidad. Esto permitirá adecuar la manera en que se enfocan sus aprendizajes para sacar el mayor partido posible con la menor frustración por parte del niño. Cabe destacar que la mayoría de afectos sufre un importante trastorno de atención, que tiene como característica principal la imposibilidad de responder a cualquier estímulo (no pueden dejar de fijarse en todo lo que pasa, oír todos los ruidos, "estar a todo"); ello impide que se puedan concentrar en lo que están haciendo y hace que se pongan muy nerviosos en ambiente con ruido, luces o en contextos en los que "pasan muchas cosas" (fiestas, etc.).También hay dificultades en el área matemática, les resulta difícil contar, y todas las tareas de secuenciación y

razonamiento abstracto; en contraposición, muestran mayor facilidad para el procesamiento global, la memoria a largo plazo; algunos de estos niños tienen una memoria visual casi "fotográfica" y reconocen lugares muchos años después de haber estado en ellos. La capacidad de imitación es buena y también lo es la orientación espacial; esto les permite mayor autonomía en los desplazamientos, aprendizaje de tareas del hogar, etc.

Las características de conducta más habituales son (Hagerman, 2002): hiperactividad que tiende a mejorar con la edad, pero que de pequeños (unida al trastorno de atención) puede dificultar especialmente la escolaridad. De pequeños son muy frecuentes las rabietas. A menudo muestran angustia ante situaciones nuevas o con elementos desconocidos, se sienten mucho más tranquilos con las rutinas y pueden mostrar conductas de perseveración; repiten a menudo acciones y también frases. También suelen padecer una timidez extrema, con evitación del contacto ocular; este aspecto es muy variable dependiendo de la situación, pero en general el contacto ocular les puede producir gran angustia. Son frecuentes las estereotipias (con movimientos de aleteos y mordida de manos) que se dan en situaciones de excitación, tanto de alegría como de ansiedad. Habitualmente son personas con baja tolerancia a la frustración y con poca capacidad de espera, es decir se pueden comportar de manera impulsiva, actúan muchas veces antes de poder parase a pensar y por eso a veces muestran gran tristeza y arrepentimiento por sus acciones. En algunos la agresividad puede llegar a ser un problema importante, especialmente en la adolescencia y juventud. Los episodios agresivos se suelen desencadenar en situaciones de mucha estimulación o de cambios inesperados que les asustan. Cuando se encuentran tranquilos y en un ambiente que les resulta familiar se pueden mostrar muy simpáticos y con buen humor.

El SXF también se ha relacionado con el autismo (García-Nonell y cols., 2006). Entre un 2 a un 6% de los niños autistas analizados presentan la mutación genética del síndrome. De hecho la mayoría de niños con SXF presenta conductas que también se dan en niños autistas: movimientos estereotipados de las manos, evitación de la mirada, conductas e intereses repetitivos, resistencia a los cambios, etc. Aunque únicamente entre un 20 y un 30 % cumplen los criterios cínicos diagnósticos de trastorno autista. Existen elementos diferenciales que pueden ayudar: aunque los varones con el SXF se muestran tímidos y angustiados ante situaciones de interacción social, éstas

no les son indiferentes, ni tampoco las rechazan, sino que incluso a veces las provocan; por otro lado, los varones con el SXF tienen una mirada comunicativa, aunque eviten el contacto ocular y esta evitación es selectiva, evitan menos la mirada de personas conocidas (familiares, etc) que de desconocidos.

Las características de lenguaje que se asocian a este síndrome son (Brun-Gasca, 2001):

- Aparición tardía. Los niños con SXF empiezan a hablar más tarde que otros niños. Las primeras palabras pueden aparecer hacia los tres años o incluso más tarde y, si el niño no está muy afectado y no hay antecedentes familiares, puede ser el motivo primero de preocupación y consulta. La mayoría de niños con SXF inician su lenguaje entre los 3 y 5 años y se va desarrollando con mayor o menor dificultad. Sin embargo, existe un pequeño porcentaje de niños con SXF (alrededor del 10%) que a los 5 años no hablan y que pueden llegar a necesitar un sistema aumentativo de comunicación (signos, dibujos, etc.) porque su lenguaje oral no va a desarrollarse tanto como para permitirles comunicarse con los demás; suele coincidir con niños que tienen mayor retraso mental y/o más síntomas autistas.
- La mayoría de niños con SXF presenta dificultades importantes de articulación de los sonidos, ello se debe sobre todo a problemas con la planificación motora de los movimientos del habla.
- También es muy frecuente el lenguaje perseverativo (repetitivo) que puede consistir en la repetición de palabras, de preguntas y en ecolalias diferidas (repetir a menudo una frase de un anuncio, frases hechas o frases que han dicho otras personas).
- Tienen una relativa facilidad para la sintaxis y adquisición de vocabulario. El aprendizaje de palabras nuevas se suele dar con relativa facilidad una vez el niño ha iniciado el lenguaje oral. La memoria auditiva a largo plazo y la capacidad de imitación elevada favorecen este proceso, así como el de la correcta estructuración de las frases que a menudo es adecuada a la edad mental de las personas con SXF.
- Habilidades comunicativas. Este es el aspecto de lenguaje en el que las personas con SXF presentan mayores dificultades: tienden a no respetar los turnos de palabra, a no mirar al interlocutor a la cara, especialmente cuando hablan, les cuesta también mantener el tema

de conversación (se da frecuentemente el lenguaje tangencial; es decir una palabra o una frase les puede llevar a recordar otro tema y saltan fácilmente de un tema a otro) o, por el contrario, cuesta hacerles cambiar si el tema es uno de sus "favoritos".

Una conducta típica del síndrome, como es la evitación de la mirada, suele aparecer cuando empieza a desarrollarse el habla y no en etapas anteriores.

En los adultos, a veces, el lenguaje aparece más fluido e inteligible. En muchos casos, los varones adultos presentan menos ansiedad que los niños y también disminuye la hiperactividad e impulsividad; si estas condiciones se dan, el habla puede ser más claro en articulación (porque hablen más despacio) y con menos repeticiones (porque éstas se dan más en situaciones de ansiedad).

Problemas con los aprendizajes

Los niños con el SXF tienen problemas con los aprendizajes derivados de diferentes causas: por un lado su limitación cognitiva, y su particular manera de procesar la información. Por otro lado, sus características de conducta que pueden interferir o dificultar el proceso.

Los varones con SXF tienen unas características de procesamiento de la información que hay que tener en cuenta a la hora de programar sus aprendizajes; en general tienen más facilidad para captar la información visual que auditiva; esto no quiere decir que no oigan correctamente, sino que les es más fácil manejar (reconocer, comprender y recodar) los estímulos visuales que los auditivos. También, cuando el estímulo está más tiempo presente (suele ser el caso de la información visual), el trastorno de atención no interfiere tanto como si el estímulo dura pocos segundos (suele ser el caso de la información auditiva) y hay que procesarlo en el momento. Para entenderlo, basta con imaginarse la diferencia entre un dibujo de una casa (que el niño puede volver a mirar aunque haya desviado su atención en algún momento) o pedirle que escuche la palabra "casa"; si en ese preciso segundo no prestaba atención, cuando lo haga, la palabra ya se ha dicho y no la ha captado.

El aprendizaje por imitación, es decir, aprender por lo que ven hacer, suele funcionar mejor que las explicaciones sobre lo que deben hacer. Hay

que recordar que son buenos imitadores y que el procesamiento de lo que ven es mejor que el procesamiento de lo que oyen.

El trastorno de atención de los niños con el SXF sería todo lo contrario a "no estar atento". El problema es el no poder desatender ningún estímulo y no tener clara la jerarquía de importancia de los estímulos. Si pensamos en la cantidad de estímulos que coinciden en el tiempo en una clase es fácil entender que por una lado el estímulo principal no sea atendido y que por otro lado se sobrecarguen con facilidad, provocando reacciones inapropiadas de conducta.

Varones con la premutación

Existen estudios que demuestran que un reducido número de niños con la premutación presentan también retrasos de aprendizaje, alteraciones de conducta, trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad e, incluso, se han descrito casos de autismo. En alguno de los niños el fenotipo hallado es muy similar al de los varones con la mutación completa, pero en la mayoría de casos hallamos una sintomatología distinta.

B. Niñas y mujeres adultas con la mutación completa

Entre un 30 y un 50% de las mujeres con la mutación completa (MC) del SXF presenta algún grado de deficiencia intelectual, con retraso situado entre los niveles leve y límite. Alguna mujer presenta un retraso más grave pero éstas son minoría. Existe un tercio de mujeres con la mutación completa y con inteligencia normal, aunque alguna de ellas puede presentar alteraciones del aprendizaje (especialmente en el área de matemáticas) y problemas emocionales y de relación social.

El hecho de que el nivel cognitivo suele ser superior que en los varones permite que las primeras adquisiciones de desarrollo (caminar, hablar...) no se retrasen tanto y también proporciona un mayor nivel en los aprendizajes escolares, es decir, las dificultades en la escuela suelen aparecer más tarde que en los varones y acostumbran a ser menos graves.

Todos estos aspectos unidos a una menor afectación en cuanto a rasgos físicos dificultan mucho un diagnóstico temprano del síndrome en mujeres, y muchas de las mujeres afectadas están todavía sin diagnosticar a pesar de presentar alteraciones en la conducta y en los aprendizajes.

El fenotipo conductual de las mujeres con síndrome tiene como características principales la timidez y las dificultades en las relaciones sociales; con frecuencia las chicas con SXF tiene problemas para hacer y mantener amistades; en la adolescencia esto puede ser todavía más difícil y constituir un conflicto importante que a menudo requiere ayuda psicológica. Se han relacionado estas dificultades con un déficit en la comprensión e interpretación de contextos sociales y de interacción; a veces hacen una lectura errónea de las intenciones de los demás provocando situaciones desagradables de malentendidos.

También es importante la rigidez cognitiva, es decir: las dificultades para la planificación y resolución de problemas con tendencia a repetir los errores. En la relación con los demás esta rigidez les puede dificultar la comprensión del punto de vista de otras personas.

Los problemas de atención e impulsividad son frecuentes tanto en niñas, como en mujeres con SXF. Sin embargo, la hiperactividad se da en menor grado que en los niños que padecen el síndrome.

También presentan a menudo cuadros clínicos relacionados con la ansiedad, como las fobias (miedos injustificados), obsesiones y mutismo electivo, es decir, la dificultad emocional de hablar en determinados contextos sociales, mientras en otros pueden hablar sin problemas.

El lenguaje en las niñas con el SXF se inicia algo tarde pero no con tanto retraso como para constituir una preocupación en la mayoría de casos. Las primeras palabras se dan alrededor de 1,8 años (Artigas-Pallares y cols., 2001). La articulación de sonidos suele ser buena, así como la adquisición de vocabulario y la estructuración de frases. El problema principal está en los aspectos pragmáticos (de uso) del lenguaje; abusan de las frases hechas, tienen problemas con la comprensión de las intenciones de los demás o en la interpretación de gestos y miradas. A veces su excesiva timidez hace que hablen demasiado bajo o demasiado deprisa y a menudo ríen nerviosamente mientras hablan. Evitan también el contacto ocular en las conversaciones y pueden tener dificultades en seguir una conversación sin cambiar de tema.

Mujeres con la premutación

En el área cognitivo conductual y/o emocional parece existir una predisposición a los trastornos de tipo depresivo, que se pueden dar en mujeres portadoras independientemente de su situación vital: es decir, no únicamente en las portadoras que sufren la carga emocional que supone un hijo con discapacidad, sino en portadoras sin hijos o antes de tenerlos.

La ansiedad social y la timidez pueden llegar a ser también un problema en un cierto número de mujeres con la premutación, aunque el hecho de tener un nivel cognitivo normal hace que consigan sobreponerse a sus dificultades y hallen estrategias de superación.

Algunas mujeres también se definen como impulsivas y especialmente activas; estos rasgos las convierten a menudo en madres muy luchadoras y constantes en el trabajo para el futuro y bienestar de sus hijos afectos.

5. Manifestaciones clínicas en las mujeres con premutación: Fallo Ovárico Prematuro (FOP)

Mª Isabel Tejada Mínguez
Laboratorio de Genética Molecular
Hospital de Cruces
Baracaldo-Vizcaya

Como ya se ha visto en capítulos anteriores, el Síndrome X Frágil (SXF) está causado por la ausencia o deficiencia de una proteína (FMRP), debido a un mecanismo de metilación del gen FMR1, como consecuencia de la expansión del triplete CGG. Pero esta metilación o inactivación se produce sólo cuando la expansión sobrepasa las aproximadamente 200 repeticiones, estadío que se llama o considera de "mutación completa" (para los anglófonos "full mutation" de ahí que veamos escrito FM). Como las personas normales tienen hasta unas 55 repeticiones, el estadio de entre 55 repeticiones y hasta unas 150-200 se llamó premutación, en abreviado PM. Inicialmente, se le dio este nombre de "pre"-mutación debido a que se consideraba que era un estadío antes de la mutación, en el que los portadores eran asintomáticos, es decir sin las características clínicas del Síndrome, ni físicas ni cognitivas. Pero se le puso detrás de "pre" "mutación" porque las premutaciones son inestables en la meiosis femenina en el ovario, y expanden, es decir aumentan de tamaño de una generación a otra. Esa es la razón por la que de madres con inteligencia normal nacen hijos con el Síndrome X Frágil. Desde un punto de vista científico, se comprobó además que los pacientes con la premutación tienen un nivel de proteína prácticamente normal, lo que explica una vez más la normalidad de estos portadores. También puede estar algo reducida la proteína, pero nunca suficiente como para producir el Síndrome. Sin embargo, estudios recientes han puesto de manifiesto que existen ciertas afectaciones en los portadores con la PM, entre ellas, la más frecuente en mujeres es el fallo ovárico prematuro (FOP), que produce una menopausia precoz (también POF de *premature ovarian failure*. Sherman, 2000).

Aunque ya desde los años 95-96 diversos autores describían familias en las que se transmitía el Síndrome X Frágil, en las que se daba una alta fre-

cuencia de mujeres con FOP, fue en 1999 cuando un estudio colaborativo internacional (Allingham-Hawkins y cols., 1999) puso de manifiesto que un 16% de las portadoras premutadas presentaban POF y/o menopausia precoz antes de los 40 años. Cuando los diversos grupos que trabajábamos en el SXF revisamos nuestras familias, todos nos dimos cuenta de que, efectivamente, en todas ellas se daba esta patología clínica.

Pero, ¿Qué es exactamente el FOP?

El FOP es el fenómeno por el que se desarrolla una amenorrea (o cese de las menstruaciones), con deficiencia de las hormonas sexuales y elevados niveles de gonadotropinas en suero, antes de los 40 años. En palabras normales, FOP es una patología clínica en la cual los ovarios dejan de funcionar normalmente en una mujer menor de 40 años (Nelson y cols., 2005).

¿Cómo se diagnostica exactamente?

Una mujer joven, que pierde la regularidad de las menstruaciones durante tres o más meses consecutivos, con períodos largos y dilatados sin regla, debe acudir a su ginecólogo. Éste deberá indicar una evaluación inicial, que incluya estudios hormonales de laboratorio, como la prolactina en suero y la FSH. Si la FSH se encuentra en el rango de menopausia en una mujer de menos de 40 años, el estudio hormonal deberá repetirse a los dos meses, indicando además el estudio del estradiol en suero (E_2) para confirmar el hipogonadismo y, por consiguiente, el diagnóstico de FOP.

Diferencia entre FOP y menopausia precoz

El término FOP o insuficiencia ovárica es más preciso y más correcto que el de menopausia precoz, y también más aceptable por las propias mujeres. La menopausia se define como un cese permanente o total de la regla o menstruación, mientras que en el caso del FOP esto no es siempre así. Y este es un punto importante para las mujeres portadoras del Síndrome X Frágil,

puesto que las mujeres con FOP pueden todavía quedarse embarazadas, debido a que sus ovarios pueden funcionar en algunas ocasiones y liberar ovocitos de vez en cuando (Santoro, 2001). Por ello, las mujeres con FOP pueden ver como les regresa la regla después de un largo período, y pueden espontáneamente quedarse embarazadas incluso varios años después de su inicial diagnóstico. En el caso de la menopausia precoz, ni vuelve la regla, ni la mujer se puede quedar embarazada, aunque sea joven. Sin embargo, en ambos casos (menopausia precoz y FOP) se dan efectos secundarios semejantes, como sofocos, sequedad vaginal, palpitaciones, etc.

A pesar de haber visto que FOP y menopausia precoz no es lo mismo, lo que sí acontece es que las mujeres que presentan FOP acaban muchas veces teniendo una menopausia precoz, es decir, la última regla antes que la media normal. En general, la media de edad de la menopausia está situada entre los 45 y 55 años y en las mujeres con FOP se da entre los 35 y 45.

Riesgos añadidos

Debido a la deficiencia de estrógenos que acompaña al FOP, además de los efectos secundarios mencionados, como sofocos, etc., el mayor riesgo añadido es el de la pérdida de la densidad ósea u osteoporosis. Por ello, las pacientes deberán ser seguidas y tratadas por su ginecólogo o endocrinólogo para superar este problema. Aparte de estos, no se conoce a fecha actual ningún otro problema médico asociado.

El FOP en las mujeres portadoras premutadas del Síndrome X Frágil

Es enormemente intrigante que en todos los estudios realizados se observa que no todas las mujeres con la PM presentan FOP, sino sólo un porcentaje que ronda el 16 al 30% de los casos. Además, las mujeres con la mutación completa no presentan nunca FOP, siendo su funcionamiento ovárico completamente normal. La explicación científica de estos fenómenos no se ha logrado todavía. Sea como fuere, para las mujeres con PM saber si van a presentar FOP o no es extremadamente útil y necesario, para planificar su vida reproductiva, para recibir el Consejo Genético adecuado

y para evitar, en la medida de lo posible, embarazos no deseados sin prevención eficaz.

En los estudios realizados hasta la fecha, se ha puesto de manifiesto que existe una gran variabilidad de presentación de la disfunción ovárica en las mujeres portadoras de la PM, pero en general, la media de edad a la que les llega la menopausia es más baja que en las mujeres no portadoras y que en las mujeres con la FM. Además, en mujeres con la PM que están todavía menstruando, se han encontrado niveles elevados de la hormona FSH, lo que sugiere que debe haber menos ovocitos en su reserva ovárica que en las mujeres control (Hundscheid y cols., 2001). Este, es otro punto importante para el Consejo Genético y reproductivo en estas mujeres, porque su pronóstico reproductivo no va a ser muy bueno, ni para embarazos espontáneos ni para realizarles técnicas de reproducción asistida, ya que presentan dificultades de estimulación ovárica. En una palabra, hay que aconsejar a las mujeres con PM que no esperen ni se lo piensen mucho si desean tener hijos y formar una familia.

Diversos equipos han realizado estudios con el fin de correlacionar el FOP con otros parámetros que nos puedan dar la luz de por qué unas mujeres con PM presentan FOP y otras no. Así por ejemplo, Murray y cols. (2000) estudiaron la relación entre el FOP y el tamaño de la expansión, y entre el FOP y el porcentaje de inactivación del cromosoma X, pero no encontraron ningún efecto significativo. Otros autores (Hundscheid y cols., 2000) defendieron con sus datos que existía una relación entre el FOP y el ser hijas de un padre con la PM. Pero rápidamente otros grupos desmintieron en los estudios con sus familias este hallazgo, como el grupo del Clínico de Barcelona (Mallolas y cols., 2001). En este trabajo sobre 98 mujeres españolas, se excluyó también que hubiera una relación entre el número de tripletes CGG y el FOP.

El trabajo más importante realizado hasta la fecha en este campo ha sido el publicado por el equipo dirigido por Stephanie Sherman en Estados Unidos (Sullivan y cols., 2005). Estudiaron un total de 507 mujeres: 324 normales como control y 183 PM, con un amplio rango de premutaciones. Gracias a esta gran muestra estudiada, este equipo ha encontrado una asociación entre el número de repeticiones y la disfunción ovárica, pero, curiosamente, esta asociación no es lineal. En otras palabras, el porcentaje de mujeres que presenta FOP aumenta cuando aumenta el

número de repeticiones, pero sin saber por qué, este aumento del riesgo se para y empieza a disminuir a partir de las 100 repeticiones más o menos. Y lo mismo ocurre con la edad a la que las mujeres con PM tienen la menopausia: las mujeres con bajo número de repeticiones entran en menopausia de dos a tres años de media antes que las mujeres con alto número de repeticiones. Estos recientes resultados deben ser validados por otros grupos, pero van clarificando las mujeres con la PM que pueden presentar FOP con mucha más probabilidad.

En España, hemos validado estos resultados muy recientemente en un trabajo llevado a cabo con mujeres con PM de Castilla y León, Aragón, Navarra, La Rioja y País Vasco, donde hemos encontrado que la mayoría de las mujeres con una PM de más de 100 repeticiones no presenta FOP (Tejada y cols., 2006). En una palabra, desde el punto de vista del funcionamiento ovárico, las mujeres con un número de repeticiones elevado se comportan igual que las mujeres con la mutación completa, que a su vez, no tienen ningún problema, como las mujeres en el rango normal del triplete CGG. De ahí la importancia que tiene el que las mujeres portadoras del SXF puedan conocer el número de repeticiones.

Desde el punto de vista de la patología molecular del gen FMR1, parece que la cantidad de proteína no debe tener relación con el FOP, dado que las mujeres con la mutación completa tienen reducida de forma importante la cantidad de proteína y no presentan FOP. Asimismo, las mujeres con PM tienen una cantidad normal o casi normal de proteína, tengan o no FOP. Por ello, se han hecho estudios con la otra molécula que interviene en el proceso molecular del gen a la proteína, que es el ARN mensajero. Sin embargo, nuevamente no parece haber relación, dado que el mensajero aumenta al aumentar el número de repeticiones y ya hemos visto que esto no es lineal en relación con el FOP (Tejada y cols., 2006).

De todas formas, la gran incógnita para los profesionales y la gran pregunta para las mujeres: ¿por qué unas sí y otras no?, sigue sin resolverse. Probablemente existan diferencias genéticas en diferentes poblaciones, o causas autoinmunes, u otros genes que incidan en la reserva ovárica, así como causas ambientales como toxicidad, o incluso causas prenatales y perinatales.

6. Síndrome de temblor-ataxia asociado al SXF (FXTAS)

Isabel Fernández Carvajal
Instituto de Biología y Genética Molecular
Universidad de Valladolid

Se le llama FXTAS a un nuevo síndrome descrito por primera vez en el año 2001, consistente en un desorden neurológico multisistémico, temblor y ataxia (inestabilidad al caminar) como signos principales (Hagerman y cols., 2001), en pacientes portadores de premutación (PM) en el gen FMR1, no en pacientes con mutación completa.

Hasta hace pocos años, los hombres con PM se consideraban como ausentes de patología clínica ligada a esta alteración genética (Fu y cols., 1991), lo que han desmentido estudios posteriores, describiéndose el síndrome FXTAS como una nueva entidad ligada al estado de portador de PM.

Los primeros casos de FXTAS fueron 5 varones con premutaciones de entre 78-98 repeticiones CGG, que presentaban temblor intencional progresivo, parkinsonismo, déficit cognitivo, atrofia cerebral generalizada visible en la resonancia magnética e impotencia. Todos ellos estaban en su sexta década de vida (Leehey y cols., 2003). En el mismo año, Roger y cols. (2003), describen que los hombres con premutación presentando temblor, paso inestable y demencia, eran abuelos de niños X Frágiles. En su trabajo utilizaron como controles a los abuelos paternos de esas mismas familias.

En 2004 Hagerman y cols. describieron el caso de 5 mujeres con PM en FMR1 con síntomas de temblor y ataxia, por lo que recibieron el diagnóstico de FXTAS. Ninguna de ellas presentaba demencia.

Características clínicas

La ataxia del FXTAS se caracteriza por una dificultad para andar que puede estar asociada con dismetría (calculan mal las distancias) y dificul-

tad para articular palabras. Aproximadamente el 90% de los pacientes con FXTAS presentan dificultades al caminar con aumento de la base de sustentación (separan los pies al andar) y dificultad para coordinar los pasos, lo que provoca caídas frecuentes y que la mayoría de estos pacientes necesiten algún tipo de soporte de ayuda para caminar (Hagerman y cols., 2004; Baba y cols., 2005).

El temblor lo presentan alrededor de un 90 % de los afectados con FXTAS (Hagerman y cols., 2004; May y cols., 2005). Suele comenzar en la mano dominante y con el tiempo afecta a ambas manos. Pero este temblor puede ser variable (temblor de reposo, temblor postural, etc.). Solamente el 10% presenta el temblor de reposo como el único tipo de temblor. Generalmente va progresando a lo largo de los años y acaba por afectar a las actividades de la vida diaria.

Otras características patológicas asociadas con la ataxia y el temblor

En este Síndrome son frecuentes: signos de Parkinsonismo, incluido temblor al reposo, bradikinesia (enlentecimiento de movimientos) en el 60% de los pacientes, rigidez prioritariamente en las extremidades superiores e inestabilidad (Greco y cols., 2002; Jacquemont y cols., 2004). Está descrito que el 14% de los FXTAS refieren historia familiar de Parkinson por lo que puede confundirse con Síndrome de Parkinson. También pueden tener distonías (alteraciones del tono muscular) (Hagerman y cols. 2004; Baba y cols., 2005).

Diagnóstico del FXTAS

El requisito prioritario para diagnosticar a un paciente de FXTAS es realizar el estudio genético del SXF (Ver capítulo 7). El diagnóstico definitivo se realiza cuando aparte del estado de PM en FMR1, el paciente presenta un signo radiológico principal unido a ataxia y/o temblor intencional (Willemsen y cols., 2003). El diagnóstico se considera probable cuando al criterio radiológico principal se une algún signo clínico menor, como indica el siguiente esquema (Hagerman y cols., 2004):

1.A. Signos clínicos principales:
   a) Temblor intencional
   b) Ataxia
1.B. Signos clínicos menores:
   a) Parkinsonismo
   b) Déficit de moderado a grave en la memoria a corto plazo
   c) Déficit de función ejecutiva
2.A. Signos radiológicos principales:
   a) Lesiones en la sustancia blanca en el pedúnculo cerebeloso medio (visibles en la RMN)
2.B. Signos radiológicos menos frecuentes:
   a) Lesiones en la sustancia blanca cerebral (visibles en la RMN)
   b) Atrofia de moderada a grave.

Actualmente, ya han sido descritos los primeros casos de FXTAS en mujeres. Hasta el momento en ninguna de ellas se ha encontrado asociación con demencia, hallazgo que ha sido descrito en los varones con FXTAS. Este hecho puede ser debido a la presencia de dos cromosomas X en la mujer, o a los efectos de sus hormonas (Hagerman y cols., 2004).

Prevalencia

La prevalencia del FXTAS en varones mayores de 50 años (según Jacquemot y cols., 2004) es de aproximadamente 1/3000. Esta cifra situaría a este Síndrome como una de las causas monogénicas más frecuentes de temblor y ataxia entre la población adulta.

Bases moleculares que explican el FXTAS

El FXTAS está asociado a un aumento del ARN mensajero, que se produce en los portadores de PM en el gen FMR1. A este aumento de ARNm en las células se le atribuye un efecto tóxico que puede dar lugar a la formación de inclusiones intranucleares en el cerebro. (Hagerman y cols., 2001; Leehey y cols., 2003; Willemsen y cols., 2003).

Los estudios anatomopatológicos realizados en cerebros de pacientes con FXTAS demostraron la presencia de eosinófilos e inclusiones dentro del núcleo de las neuronas y astrositos. Estas inclusiones se encuentran en todo el cortex y tronco cerebral, pero no en las células de Purkinje del cerebelo. Estas inclusiones intranucleares observadas en los casos de FXTAS han sido también generadas en modelos de ratones transgénicos con un número de repeticiones CGG en el rango de premutación. (Greco y cols., 2002; Willemsen y cols. 2003; Loesch y cols., 2005).

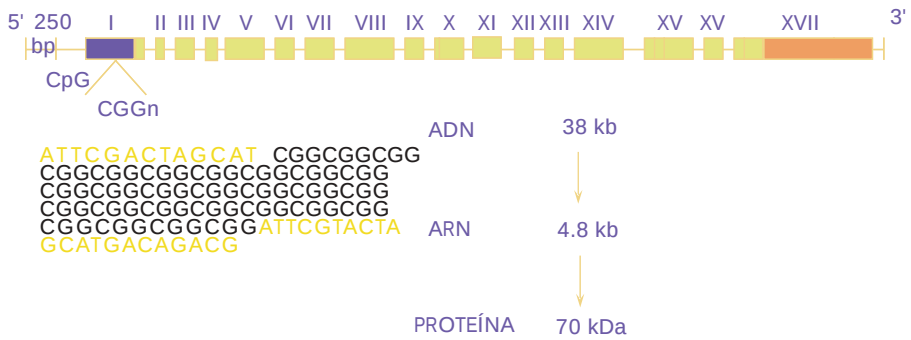
En resumen, se puede decir que los estudios realizados hasta el momento demuestran que los adultos portadores de premutación en el gen FMR1 tienen un alto riesgo de desarrollar FXTAS. Por eso en las personas mayores con ataxia y temblor intencional se debería realizar un estudio genético para valorar si hay expansión en el gen FMR1, especialmente si además aparecen signos clínicos como parkinsonismo, disfunciones autonómicas o pérdida de la función cognitiva (Hagerman y cols., 2004).

7. Técnicas de diagnóstico molecular

Montserrat Milà Recasens
Servicio de Bioquímica y Genética Molecular
Hospital Clínic
Barcelona

Diagnóstico molecular del SFX

Se ha visto en anteriores capítulos que, desde el punto de vista molecular, la mayoría de los casos de Síndrome X Frágil (SFX) están causados por la expansión de un trinucleótido (CGG) en el primer exón no traducido del gen FMR1 que se localiza en el cromosoma X en la banda q27.3. La expansión está asociada a una hipermetilación de la zona repetitiva y la isla CpG adyacente, lo que conlleva una falta de transcripción del gen y una ausencia de proteína (FMRP), siendo esta ausencia la causante final del síndrome. (Figura 1).



6-45 CGG NORMAL

46-55 CGG GRIS

56-200 CGG PREMUTACIÓN

>200 MUTACIÓN COMPLETA

Figura 1: Gen FMR1 (*Fragile Mental Retardation Type* **1**). Consta de 17 exones, en el extremo 5´se localiza la isla CpG y en el primer exón las repeticiones CGG. (ADN: Ácido Dexoxirribinucleico, ARN: Ácido Ribonucleico).

Las manifestaciones clínicas del SXF son muy variables dependiendo de la edad y sexo, pero en cualquier caso siempre están causadas por la falta de la proteína FMRP. Esta proteína, que se expresa en todos los tejidos, es un factor de transcripción que es necesario durante toda la vida desde el periodo fetal.

Existe un 2% de casos debidos no a la expansión, sino a mutaciones puntuales, deleciones etc., aunque siempre dan lugar a una pérdida de función del gen FMR1 y, por lo tanto, a la ausencia de la proteína FMRP.

El diagnóstico molecular del SXF debe realizarse mediante el estudio directo del gen FMR1 y se ha de ofrecer consejo genético antes y después de realizar el análisis molecular. Actualmente no debe aceptarse un diagnóstico realizado mediante un estudio citogenético.

El análisis molecular se basa en el estudio del número de repeticiones CGG y el estado de metilación de la isla CpG adyacente. Para ello disponemos de dos técnicas fundamentales que se complementan: PCR y Southern Blot (Milá y cols., 1996; Kruyer y cols., 1994).

1. Determinación del número de repeticiones mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Esta técnica se basa en la amplificación de la zona repetitiva y el posterior análisis del fragmento amplificado para medir su tamaño. Proporciona información sobre el número exacto de repeticiones por debajo de 100-120 CGG (Figura 2). No proporciona información sobre expansiones mayores ni sobre el estado de metilación de la isla CpG, por lo tanto esta técnica nos permite realizar la confirmación de normalidad en un individuo, y el diagnóstico de individuos con PMs en el rango bajo. No permite el diagnóstico de afectados, ni de portadores en el rango alto de la premutación. En un cierto número de mujeres (alrededor de un 30%), tan solo amplifica un solo alelo, debido a que son homozigotas (o podrían llevar la MC y sólo verse un alelo), por lo que tampoco da la información suficiente.

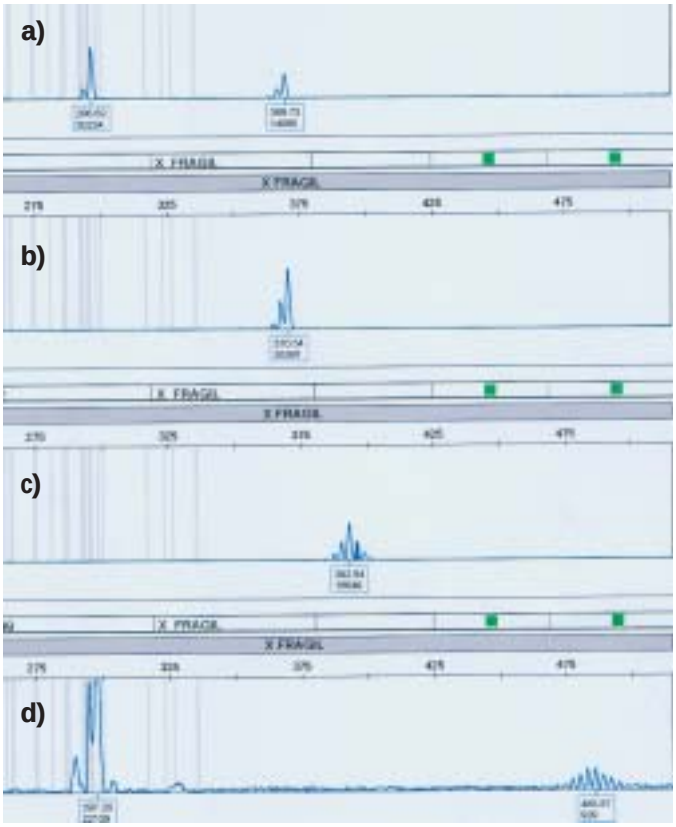


Figura 2: Amplificación por PCR utilizando cebadores o *primers* marcados fluorescentemente y posterior análisis en el analizador ABI310. a) Mujer con presencia de dos alelos, b) hombre presentando un alelo, c) hombre presentando inestabilidad debido a un alelo en un rango de premutación, d) mujer portadora de un alelo normal y uno permutado.

Actualmente existen varias modificaciones de estas técnicas (Durán y cols., 2001), incluso varios kits comerciales que permiten amplificaciones hasta unas 600 repeticiones.

2. Determinación del número de repeticiones mediante Southern-Blot

Esta técnica se basa en la medición del número de repeticiones CGG mediante la digestión del ADN con de dos enzimas de restricción, uno de ellos sen-

sible a la metilación y la posterior hibridación con una sonda de la región. En este caso obtenemos información sobre el número de repeticiones sea cual sea su tamaño y a la vez conocemos el estado de la metilación. Mediante esta técnica podemos realizar el diagnóstico de cualquier individuo: hombres y mujeres normales (N), hombres y mujeres portadores (PM) y hombres y mujeres portadores de mutación completa (MC), así como los casos de mosaicismo tanto de expansión como de metilación. (Figura 3).

El hecho de realizar el estudio por PCR se debe a: es más rápido, barato y proporciona un número exacto de CGG (con una variación de +/-2), mientras que el Southern es una técnica más compleja, necesita mas tiempo y el número de repeticiones obtenido no es tan exacto, pero sí proporciona un resultado claro de N, PM y MC. El diagnóstico de una familia SFX debe ser realizado mediante el estudio por esta última técnica.

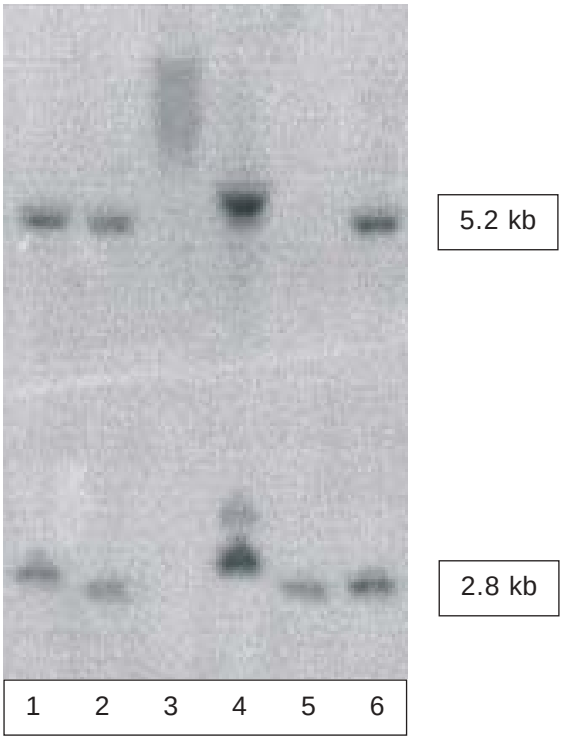


Figura 3: Análisis por Southern Blott con la sonda StB12.3 después de una doble digestión EagI/EcoRI. Carriles 2 y 6: mujeres sin expansión mostrando dos bandas normales de 5,2 kb y 2,8kb (con y sin metilación respectivamente), correspondientes al cromosoma X inactivo y activo. Carril 5: hombre sin expansión, con banda normal de 2,8kb y cromosoma X activo. Carriles 1 y 4: mujeres portadoras con PM y carril 3: hombre portador con MC.

Existe todavía una tercera opción diagnóstica: el estudio de la expresión de la proteína FMRP por inmunohistoquímica. Esta técnica por el momento debe ser siempre confirmada mediante el estudio por PCR y/o Southern (Rifé y cols., 2003).

Esta técnica se basa en la hibridación mediante un anticuerpo monoclonal sobre cualquier tejido del individuo a analizar y determinar si la proteína FMRP está presente o no. En los individuos normales hay presencia de proteína en más del 70% de los cabellos analizados y en los individuos afectados la proteína está ausente. Esta técnica no distingue entre portadores y normales, por lo que no permite el estudio de portadores. El tejido analizado habitualmente es la raíz de cabello (Figura 4), ya que se obtiene de forma poco invasiva y ha resultado ser un buen indicador de la expresión en cerebro. Resulta de utilidad para realizar estudios preliminares, cribados y sobre todo cuando hay que enviar muestras desde lugares mal comunicados y en los que el envío de sangre pudiera verse afectado.

Una vez realizado el estudio molecular podemos ofrecer el diagnóstico y el consejo genético en base a los resultados obtenidos (ver capítulo 8).

Diagnóstico de familiares

Siempre que se confirma molecularmente en un niño/a el diagnóstico de SFX, la madre es una portadora obligada, uno de los abuelos maternos es igualmente portador y los hermanos/as de la madre y los hermanos/as del afectado/a tienen un 50% de riesgo de serlo. De ello se deduce que toda la rama materna debe ser estudiada, incluyendo los varones sanos. Lo ideal es acudir a un Servicio de Genética y que el experto decida según el estudio del árbol genealógico quién y cuándo deben ser estudiados los miembros de riesgo. No se recomienda el estudio molecular en menores sin ninguna afectación hasta que no estén en edad de mantener relaciones sexuales, con el fin de saber si tienen riesgo para su descendencia.

Si una vez realizado el estudio molecular, el individuo varón o mujer ha resultado normal, no tiene riesgo para su descendencia con respecto al síndrome. Por este motivo, no está indicado ningún tipo de diagnóstico para su descendencia respecto al SFX.

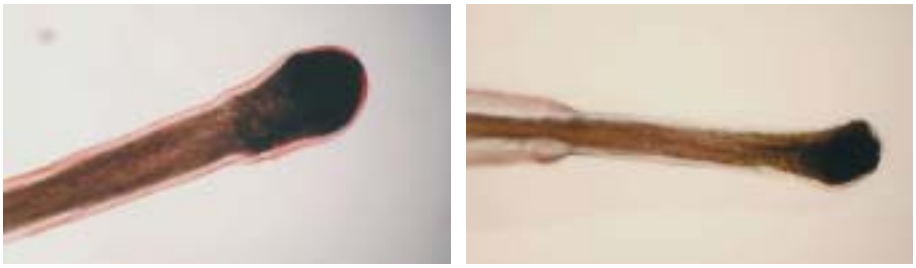


Figura 4: Inmunohistoquímica en raíz de cabello de la proteína FMRP. Anticuerpo monoclonal cedido por el Dr. Rob Willemsen. Parte izquierda hibridación positiva en un niño sano, parte derecha hibridación negativa en un niño afectado por el SFX.

Si en cambio el resultado es de PM o de MC, se habrá de seguir el estudio en sus descendientes. Ya se ha dicho en el capítulo 2 que el riesgo de expansión en mujeres con PM está en función de la expansión y que, a partir de 90 repeticiones CGG, siempre que se trasmita el gen mutado habrá expansión a mutación completa en la siguiente generación (Rifé y cols., 2004). En el caso de una mujer portadora de la mutación completa el riesgo es igual al caso anterior, pero aquí la penetrancia del gen es del 100%, por lo que es prácticamente imposible la aparición de hijos varones NTM y de hijas premutadas, aunque hay casos descritos en la literatura. Así, todo individuo que herede el alelo de riesgo hereda la mutación completa y, por lo tanto, si es varón estará afectado y si es mujer la afectación clínica dependerá de la inactivación del cromosoma X y, tal como ya se ha mencionado, alrededor de la mitad presentará rasgos clínicos del síndrome, incluyendo el retraso mental que puede ir de leve a severo.

Por todo ello, tanto en el caso de mujeres portadoras de la premutación como de la mutación completa estaría indicado realizar un diagnóstico prenatal, preimplantacional o preconcepcional. Es decir, habrá que ofertarles lo que llamamos opciones reproductivas.

Opciones reproductivas

Las mujeres portadoras de la premutación o mutación completa en el gen FMR1 tienen varias opciones reproductivas y recomendamos que siempre sean asesoradas directamente por un genetista.

Donación de gametos: óvulos o espermatozoides

Esta técnica está cada día más aceptada sobre todo en el caso de la donación de óvulos y tiene un porcentaje de éxito muy elevado; la mujer disfruta exactamente igual de su embarazo, es estrictamente confidencial y lo único que recomendamos es que la donante sea estudiada explícitamente a fin de descartar que no sea portadora de SFX, ya que alrededor de una de 400 mujeres de la población general lo es. En el caso de la donación de esperma sería a fin de evitar que un hombre con PM tuviera hijas portadoras.

Diagnóstico prenatal (DP)

Desde que se implantó el diagnóstico molecular del SFX, el diagnóstico prenatal se realiza exactamente igual que el diagnóstico de rutina, utilizando las mismas técnicas. Tiene una fiabilidad muy elevada (99%) y se puede realizar en vellosidad corial (semana 13, para evitar problemas de metilación, no lo recomendamos antes de esta semana) (Castellví y cols., 1995; Tejada, 2001), líquido amniótico (semana 14-18), o sangre fetal (semana 19-20). En cualquier caso, la más recomendable es la vellosidad corial por tiempo y facilidad en la técnica. Se debe exigir que a la vez que se realiza el DP del SFX se realice el diagnóstico citogenético para evitar cromosomopatias. Debe quedar claro que en los DP de rutina no se incluye el SFX, por lo tanto la familia SFX deberá recordarle siempre al ginecólogo que se ponga en contacto con el genetista. Queda básicamente un problema por resolver en el DP, y es el caso en el que diagnostiquemos un feto femenino portador de la mutación completa. En ese caso es imposible saber si esta niña se verá afectada clínicamente o no, es decir, si va a presentar retraso mental o no. Las parejas deben conocer este hecho antes de realizarse el DP y pensar en cuál va a ser la decisión a tomar. En caso del diagnóstico de un feto afectado se puede optar por una interrupción voluntaria del embarazo (IVE).

Diagnóstico preimplantacional y preconcepcional (DGP/DGPC)

El DGP es una técnica diagnóstica basada en el análisis genético de un embrión obtenido por fecundación *in vitro* (FIV) y la posterior transferen-

cia de los embriones genéticamente sanos y viables. El DGPC está basado en el estudio genético del óvulo antes de la fertilización y posterior FIV de los óvulos sanos. Ambas técnicas tienen básicamente las mismas ventajas e inconvenientes. El diagnóstico antes del embarazo evita estrés, trauma emocional y el dilema moral del IVE, ya que sólo se implantan embriones sanos (no hay portadores, ni afectados) y conduce a una reducción de la incidencia del síndrome. En cuanto a los inconvenientes: 1) es necesario recurrir a un FIV, lo que supone que en el mejor de los casos tan sólo un 30% de las transferencias van a ser éxitos; 2) el fallo ovárico prematuro, que afecta a más de un 20% de las mujeres con PM, disminuye la eficacia FIV, aparte de que actualmente existen muchas dificultades técnicas; 3) hay que recurrir a un diagnóstico indirecto, por lo que tan sólo puede ser ofrecido dentro del contexto de una familia, no de forma individual; 4) no se estudian las cromosomopatías; 5) de todas formas hay que recomendar un DP para confirmar el DGP, y 6) se necesita una infraestructura de espacios muy determinada para evitar contaminaciones. Por todo ello, muy pocos centros ofrecen estos procedimientos hasta la fecha y se obtienen muchos menos resultados de los esperados teóricamente. Sin embargo, los progresos que se realizan en este campo y la gran demanda que surge de las familias les auguran un futuro prometedor.

Cribado

Siempre ha sido y sigue siendo un hecho controvertido la realización de un cribado para el SFX. La principal dificultad estriba en que, teóricamente, para realizar un cribado poblacional el individuo testado ha de ser el beneficiario directo del estudio. Siguiendo esta premisa, si realizamos el estudio en los recién nacidos, como el niño diagnosticado de SXF no tiene en estos momentos curación, es la familia la que sí se beneficia del consejo genético y además el niño se beneficia de una estimulación precoz que proporciona excelentes resultados.

Aunque técnicamente no plantea problemas, en estos momentos ningún país realiza el cribado de SFX de forma oficial por estos problemas éticos, además de los económicos (Rifé y cols., 2003). Sin embargo, recientemente se ha puesto a punto una técnica mucho más económica en los

Estados Unidos, y varios Estados americanos ya han iniciado programas en este sentido. Si ello progresa, se podría plantear el cribado en países como el nuestro.

Otra opción propuesta es el cribado en embarazadas, de manera que las mujeres detectadas como portadoras se beneficiarían de un DP. No obstante, psicológicamente recibir esta noticia durante el embarazo no es muy recomendable; la información debe tenerse antes para poder elegir la opción reproductiva deseada y, en los casos de PM bajas o en el rango gris o intermedio, no hay tiempo de estudiar a otros familiares para ver si hay expansión o no (Tejada y Durán, 1999).

8. Consejo genético

Elisabeth Gabau Vila
Unidad de Genética Clínica
Servicio de Pediatría
Hospital de Sabadell. Corporación Sanitaria Parc Taulí
Sabadell (Barcelona)

Definimos el consejo genético como un servicio de atención a la salud disponible para individuos, familias o parejas. El consejo genético implica el ofrecimiento de información médica sobre trastornos genéticos y sus riesgos, de manera que las personas puedan tomar sus decisiones acerca de su salud, embarazos o la atención de la salud de sus hijos.

El consejo genético requiere flexibilidad en el uso del lenguaje; el lenguaje directo facilita la información y educación del consultante, pero el lenguaje indirecto utilizando insinuaciones, sugerencias, facilita la relación entre las dos partes. Hay estudios publicados que muestran la importancia de la "conversación" en el resultado del trabajo de los asesores genéticos.

Ello significa que los que trabajamos en consejo genético, además de dar la información técnica, nos debemos asegurar que los consultantes entiendan lo que se les dice, facilitar la toma de decisiones, reducir el desequilibrio psicológico, restaurar sentimientos de autocontrol y ayudar a la adaptación en las situaciones de estrés.

Como se puede ver por los capítulos precedentes, el proceso del consejo genético ante el diagnóstico del SXF es muy complejo, dado el amplio espectro clínico del mismo y sus particularidades como:

- La expresión extremadamente variable del trastorno; por ejemplo, las mujeres con mutación completa pueden ser asintomáticas o tener características clínicas semejantes a los varones.
- Los conceptos de alelos intermedios, premutación y mutación completa; el mecanismo de mutación dinámica multigeneracional y el concepto de varones portadores de una mutación ligada al cromosoma X.
- El riesgo de recurrencia, variable según el tamaño de la premutación en la mujer portadora.

- El fallo ovárico prematuro (FOP) en mujeres portadoras de premutación y el síndrome de temblor/ataxia asociado al SXF (FXTAS) en hombres portadores de premutación.

Es comprensible que las familias cuando se enfrentan a este diagnóstico se vean sobrepasadas, intelectual y emocionalmente, por la complejidad del trastorno y las implicaciones para otros miembros de la familia (McConkie-Rosell y cols., 2005).

En la consulta de Genética Clínica vamos a atender a personas con dicha condición, que conoceremos por diferentes indicaciones:

1. Individuos con retraso mental, retraso del desarrollo, autismo.
2. Individuos con historia familiar de SXF o historia familiar de retraso mental no diagnosticado, que solicitan asesoramiento reproductivo.
3. Diagnóstico prenatal ofrecido a portadores conocidos.
4. Mujeres con problemas de fertilidad, especialmente si hay historia de fallo ovárico prematuro o de retraso mental en la familia.
5. Individuos con temblor o ataxia cerebelosa de origen desconocido y de inicio tardío, especialmente si hay historia familiar de trastornos del movimiento, SXF o retraso mental no diagnosticado.
6. Los familiares a riesgo de un caso recién diagnosticado.

1. Individuos con retraso mental, retraso del desarrollo, autismo

El genetista en estos casos:

- Comenta con la familia la clínica del síndrome y señala lo que es concordante con el paciente. Indica tests genéticos si no están hechos.
- Una vez diagnosticado el caso, comenta el patrón hereditario y recomienda la realización de tests genéticos a los familiares y asesora del riesgo de recurrencia.
- Informa de los referentes más apropiados tanto médicos como educacionales. Se entrega guía médica.
- Se informa de grupos de soporte.

Todo lo expuesto requiere de varias sesiones.

2. Individuos con historia familiar de Síndrome Frágil X o historia familiar de retraso mental no diagnosticado, que solicitan asesoramiento reproductivo

Deberemos explicar en la consulta que:

- Todas las hijas de varones portadores de premutación son portadoras obligadas de premutación, ninguno de los hijos varones hereda la mutación.
- Las mujeres con premutación y mutación completa tienen riesgo de tener hijos/as afectos.
- El riesgo de tener hijos/as afectos para las mujeres portadoras de la premutación va a depender del número de repeticiones.
- Las mujeres con mutaciones completas tienen un riesgo del 50% de pasar la mutación a sus hijos/as.
- Los varones con mutación completa o mosaico no transmiten la mutación a sus hijos varones y sus hijas serán portadoras de premutación.

3. Diagnóstico prenatal ofrecido a portadores conocidos

El diagnóstico prenatal del SXF se realiza mediante amniocentesis o biopsia corial, siendo esta opción la preferente. Se ofrece a las mujeres portadoras de premutación o de mutación completa. En el caso de hombres portadores de premutación, en los que todas sus hijas serán portadoras de la premutación, deberemos explicarles que sus hijas no tendrán discapacidad intelectual.

En todos los casos, deberemos explicar las implicaciones que se derivarán de los diferentes resultados del test prenatal. Esta información, junto a los beneficios y limitaciones de un procedimiento invasivo, debe facilitar el proceso de toma de decisión del consultante y, en última instancia, prepararles para enfrentarse a un resultado positivo (McConkie-Rosell y cols., 2005).

4. Mujeres con problemas de fertilidad, especialmente si hay historia de fallo ovárico prematuro o de retraso mental en la familia

Se conoce bien que las mujeres portadoras de premutación tienen un riesgo incrementado de fallo ovárico prematuro o FOP (Capítulo 5), es decir,

anomalías de las menstruaciones e incluso menopausia antes de los 40 años. Entre las mujeres con FOP sin antecedentes familiares de SXF se encuentra que un 2% son portadoras de PM, por lo que está indicado el estudio molecular del SXF en ellas y deberá explicarse esto en la consulta de Consejo Genético.

Las portadoras de premutación deben ser informadas del riesgo de reducción de su potencial de fertilidad, lo que tiene implicaciones a la hora de decidirse por la edad a la que deberán concebir a sus hijos y para decidirse por un diagnóstico prenatal o un preimplantacional.

5. Individuos con temblor o ataxia cerebelosa de origen desconocido y de inicio tardío, especialmente si hay historia familiar de trastornos del movimiento, SXF o retraso mental no diagnosticado

Los estudios iniciales muestran una prevalencia de 20-40% entre los hombres portadores de premutación por encima de los 50 años (Capítulo 6); ello significa 13 veces más de riesgo de presentar dichos síntomas que los no portadores (Sherman y cols., 2005). También se pueden hallar estos rasgos en pacientes sin antecedentes de SXF, por lo que está indicado su estudio, dado que el asesoramiento en estos casos, si da positivo, es extremadamente eficaz ya que pueden tener nietos con el SXF.

6. Los familiares de un caso recién diagnosticado

El diagnóstico de un caso tiene implicaciones para el resto de la familia; generalmente es posible acceder a la misma y la discusión de lo que implica este diagnóstico, aunque supone ventajas, en ocasiones se producen conflictos éticos cuando la familia índice no quiere informar al resto de familiares (McConkie-Rosell y cols., 2005).

El estudio de portadores debe ir precedido de un consentimiento informado; la persona consultante debe estar preparada para entender las implicaciones que se derivaran si el test es positivo:

- Implicaciones para sus hijos de conocerse portador/a
- Una posible barrera para tener hijos biológicos o nietos sanos
- Posible expresión de manifestaciones clínicas de SXF en ellos mismos
- Tomar más conciencia de su identidad genética
- Lamentar no disponer antes de dicha información (Taylor, 2006).
- Aunque todas las hijas son portadoras obligadas con PM, no debe mos obviar el test, dado que puede tratarse de un caso de error en la paternidad o reversión génica. Sin embrago, no debemos hacer el test a los hijos varones, por heredar el cromosoma Y del padre.

Con el conocimiento del FXTAS el diagnóstico de portadores masculinos se ha complicado. El diagnóstico se hace en diferentes circunstancias:

- Abuelos maternos.
- Estudios de riesgo reproductivo.

Una vez diagnosticado un caso en una familia se ha de ofrecer el test a los abuelos maternos para determinar qué lado de la familia tiene riesgo y ofrecer el asesoramiento oportuno. El abuelo portador tiene una edad cercana al inicio del FXTAS, por ello el estudio analítico se convierte en un test diagnóstico y se ha de derivar para evaluación neurológica.

Temas de asesoramiento para portadores

Mujeres con mutación completa

- Es importante saber qué mujeres normales cognitivamente pueden ser portadoras de mutación completa, por ello lo debemos explicar antes de realizar el test.
- Alteraciones psiquiátricas e intelectuales relacionadas con mutaciones del gen SXF pueden afectar el desarrollo del proceso del consejo genético.
- Si hay retraso mental, alteraciones psicológicas, pensamiento tangencial, el asesoramiento genético deberá adecuarse a la situación probablemente utilizando otro vocabulario y forma de aproximarse.

Mujeres con premutación y predisposición a trastornos psicológicos

- Reacciones de negación, ansiedad, enfado, pesar, culpa, vergüenza, depresión, cambios en las relaciones familiares,…son habituales en trastornos ligados al cromosoma X. A ello hemos de sumar componentes psicológicos propios de mujeres portadoras de premutación.

Estudio de portadores por razones diferentes al SFX

- Mujeres con FOP.
- Individuos con ataxia/temblor.

No hay demasiada experiencia, pero es evidente que las reacciones serán diferentes a aquellas en que se ha descubierto por una historia familiar de retraso mental (McConkie-Rosell y cols., 2005).

Temas reproductivos

El riesgo de FOP tiene implicaciones reproductivas, por ello debe incluirse en el consejo genético de una mujer portadora de premutación.

La posibilidad de una menopausia precoz reduce la fertilidad. La disfunción ovárica reduce el éxito de obtener embarazos usando el diagnóstico preimplantacional, debido a la reducción del número de ovocitos (Welt y cols., 2004).

Opciones preconcepcionales

- Algunas parejas pueden considerar la adopción para evitar la transmisión del riesgo genético.
- Otras consideran la donación de ovocitos o espermatozoides para mujeres o varones portadores respectivamente. Dada la alta prevalencia del cuadro en la población general los donantes de gametos deben ser testados previamente para el SXF.
- El diagnóstico preimplantacional para el SFX es posible pero complejo (Capítulo 7), consiste en identificar la mutación en el embrión

antes de ser implantado en el útero materno, lo que permite seleccionar un embrión libre de la misma. Dado el riesgo para FOP, las portadoras de premutación deberían ser evaluadas y descartar subfertilidad antes de considerar el diagnóstico preimplantacional (McConkie-Rosell y cols., 2005).

Comentarios finales

El diagnóstico del SXF implica un mejor tratamiento para el paciente, lo que contribuye a una mejora del pronóstico. Para la familia les permite acceder a una información apropiada, a una programación eficaz de su futuro reproductivo y a los grupos de soporte familiar o asociaciones de familiares (Taylor; Hagerman y cols., 1999).

El asesoramiento genético en el Síndrome X Frágil es de una gran complejidad al ser un trastorno hereditario multigeneracional, con fenotipos variables y con las implicaciones que esto tiene para las familias. Los asesores genéticos podemos ofrecer soporte a las familias utilizando guías anticipatorias y lo hacemos en el momento en que contactamos con ellas, como puede ser en el diagnóstico del niño/a, en el consejo reproductivo, o en el consejo a individuos con FXTAS y POF (McConkie-Rosell y cols., 2005).

9. Tratamiento farmacológico

Josep Artigas Pallarés
Unidad de Neuropediatría
Hospital de Sabadell. Corporación Sanitaria Parc Taulí
Sabadell (Barcelona)

Tipos de tratamiento

El Síndrome X Frágil (SXF) es un trastorno cuyos síntomas derivan de la falta de la proteína FMRP, codificada por el gen FRM1. Debido a la mutación de éste, se genera un déficit de dicha proteína.

La proteína FMRP modula el funcionamiento de diversos genes que tienen un papel muy relevante en el desarrollo neurocognitivo. Se entiende, por lo tanto, que un déficit de FMRP va a generar manifestaciones relacionadas con conducta y aprendizaje.

De acuerdo con este planteamiento, la intervención óptima sería restituir la función de la proteína. Si bien existen diversos proyectos de investigación, no se contempla a corto o medio plazo una alternativa terapéutica que permita incidir directamente sobre el núcleo disfuncional del SXF. Las vías de investigación más prometedoras actualmente en marcha intentan: 1) reestablecer el gen para generar la proteína de forma normal; 2) permitir la liberación de proteína de forma alternativa; y 3) sustituir la función de la proteína.

Aun alcanzando de forma óptima alguno de estos objetivos terapéuticos, es difícil imaginar que se pudieran restituir íntegramente funciones neurocognitivas que no se desarrollaron en su momento.

Actualmente el tratamiento se orienta a tratar los síntomas. Mejorando los síntomas mejora la calidad de vida del niño y de la familia. La responsabilidad de educar un niño con SXF puede ser una experiencia muy compleja; y, a veces, dramática. Puesto que la mayoría de niños con el SXF son cariñosos, dulces y simpáticos, el trato con ellos puede resultar muy gratificante si se consigue paliar los problemas derivados de sus síntomas.

El uso de psicofármacos en el SXF no es una alternativa a otras vías de intervención no farmacológicas, sino que debe contemplarse como un

complemento para optimizar las intervenciones psicológicas y pedagógicas, habitualmente interferidas por problemas de conducta y atención. No parece, por lo tanto, prudente, ni posiblemente sensata, una actitud obcecadamente abstencionista en el uso de fármacos.

La oferta terapéutica disponible se ubica entre dos extremos: la medicina científica y la llamada medicina alternativa. La primera se sustenta en la evidencia que emerge a partir de ensayos clínicos.

1. La medicina alternativa hace referencia a fármacos o sustancias, denominadas naturales, que no suelen estar respaldadas por una experimentación clínica controlada. Entre los primeros se hallan la secretina, la terapia antimicótica, el tratamiento con quelantes, la inmunoterapia y las vitaminas. Entre los segundos los suplementos dietéticos y la levadura de cerveza. Algunas de tales sustancias, además de ineficaces, pueden resultar peligrosas (quelantes, inmunoterapia, grandes dosis de vitaminas, tratamiento con antimicóticos), y otras son simplemente un engaño. Esta medicina alternativa, que carece de evidencia científica, sólo sería éticamente admisible bajo las siguientes condiciones: 1) insertada en un diseño de investigación; 2) el diseño debe cumplir los requisitos de doble ciego y control con placebo; 3) consentimiento informado, explicando la falta de evidencia sobre la bondad de la intervención; 4) ensayo aprobado por un comité de bioética; 5) información al Ministerio Fiscal en caso de menores; y, por último, y no menos importante, 6) gratuidad para el paciente. Todas estas advertencias están recogidas en las guías de buena práctica para los trastornos autistas. (Fuentes-Biggi y cols., 2006; Recommendations of the collaborative Work Group on Autistic Spectrum Disorders, 1997; Clinical practice guideline, 1999; Report of the MADSEC Autism Task Force, 2002; Evidence-based practices for children and adolescents with ASD, 2003; Roberts y cols.,2004).
2. Homeopatía y naturopatía. Aunque se utilizan en algunos casos, no existe ninguna experimentación en el SXF. Por tanto no pueden recomendarse.
3. Terapia sacrocraneal, terapia de integración auditiva, método de Doman – Delacato, lentes de Irlen, optometría, comunicación faci-

litada y terapias asistidas con animales. Ninguno de dichos métodos ofrece garantías terapéuticas basadas en evidencia científica. Tampoco las bases teóricas que los sustentan, si es que existen, son aceptables de acuerdo con los conocimientos actuales sobre el funcionamiento del sistema nervioso. Algunos requieren una dedicación exhaustiva y pueden llegar a ser altamente perjudiciales para el niño, para la familia y para la economía doméstica. Tal es el caso del método Doman o la comunicación facilitada.

4. Musicoterapia. Una reciente revisión Cochrane de medicina basada en la evidencia, recoge 3 estudios paciente/control, que analizan 24 pacientes. Los diseños de tales estudios son poco aplicables a la práctica clínica. Sin embargo, se indica que los pacientes con trastornos de espectro autista pueden mejorar sus habilidades comunicativas, pero no hay evidencia de que mejore la conducta. La conclusión final es que se requieren más estudios para saber si los cambios observados son duraderos y si son valorables en la aplicación clínica corriente de la musicoterapia. (Gold y cols., 2006).
5. Terapia de integración sensorial. Si bien no hay estudios que avalen su eficacia sobre los síntomas conductuales o cognitivos, puede ser tenida en cuenta en niños con SXF, por la razón de que en el SXF se presenta una sintomatología muy rica en problemas de integración sensorial. En estos casos parece sensato pensar que la terapia de integración sensorial va a mejorar los síntomas a los cuales va dirigida; aunque es muy dudoso que mejoren otros aspectos. (De Rooy, 2004).

Fármacos utilizados en el SXF

El uso de fármacos es una vía de intervención segura y con razonables expectativas terapéuticas, pues se parte de la garantía de que el fármaco ha sido exhaustivamente investigado tanto en referencia a su acción terapéutica, como a sus efectos secundarios y contraindicaciones. De todos modos, el uso de fármacos no es una tarea simple. Precisamente una parte de la mala prensa que tienen los fármacos está sobradamente justificada teniendo en cuenta que no siempre se han usado con la prudencia y pericia requerida. La reco-

mendación de un fármaco está justificada bajo las siguientes condiciones:

- Recomendado por médicos con experiencia en trastornos del neurodesarrollo. Se han detectado situaciones en las que psicólogos o profesionales paramédicos recomiendan fármacos. Aparte de que dicha práctica roza lo delictivo, representa un peligro para el paciente.
- Experiencia en psicofarmacología.
- Disponer de sistemas de recogida de la información, para valorar la respuesta. Los fármacos están muy lejos de ser eficaces en un 100 % de los casos. Además cada paciente tiene una respuesta idiosincrásica. Lo que le va bien a un paciente, puede resultar ineficaz en otro.
- Valoración periódica. Un fármaco puede haber sido eficaz en determinado periodo, pero no por ello va a ser beneficioso a lo largo de la vida.
- Escalada y retirada lenta. El principal motivo de fracaso es la introducción precipitada de un fármaco, produciéndose efectos secundarios que generan una comprensible desconfianza por parte de las familias. La introducción lenta permite minimizar posibles efectos secundarios. Asimismo permite ajustar la dosis de la forma más precisa para cada paciente.
- Según la medicación administrada son necesarios controles analíticos periódicos.

Estimulantes

Actúan sobre el déficit de atención y la hiperactividad, síntomas muy frecuentes en el SXF. El único disponible en nuestro país es el metilfenidato (MTF). Su mecanismo de acción consiste en la inhibición selectiva de la recaptación de dopamina. Puesto que en el trastorno de déficit de atención/hiperactividad (TDAH) existe una baja oferta de dopamina en las conexiones neuronales de los circuitos implicados en el trastorno, dicho fármaco resulta idóneo para este problema. El MTF se presenta en dos formas, el MTF de liberación inmediata (MTF-I), cuyo nombre comercial es Rubifen ® y el MTF de liberación sostenida (MTF-S), cuya denominación es Concerta ®. El Rubifen ® tiene una respuesta terapéutica durante unas 4 horas, en tanto que Concerta ® alcanza un efecto durante 10-12 horas. El MTF, en ambas presentaciones, es un fármaco bien tolerado,

con pocos efectos secundarios y que no comporta riesgos a medio o largo plazo. La eficacia del MTF es muy elevada, tanto en una presentación como en la otra. Los estudios comparativos entre ambas formulaciones han demostrado diferencias respecto a su eficacia (MC Burnett y cols., 2004) a favor de la presentación de acción sostenida. Además, las preparaciones de acción prolongada muestran ventajas derivadas de la administración de una dosis única por la mañana. Con ello se asegura la confidencialidad del paciente en la escuela y mejora en el cumplimiento. La dosis debe adaptarse para cada paciente. Ello comporta un ajuste de dosis hasta alcanzar una respuesta satisfactoria. En la presentación de acción corta se recomienda iniciar con 5 mg. 2 ó 3 veces al día. Para la presentación de acción sostenida se aconseja iniciar con 18 mg, para ir incrementando semanalmente hasta alcanzar una respuesta. Se recomiendan controles de tensión arterial y frecuencia cardiaca, pero no requiere controles analíticos.

Antipsicóticos atípicos

Son fármacos eficaces para la hiperactividad, las rabietas, la agresividad y los comportamientos autolesivos. Los más usados son la risperidona (Risperdal ®), la olanzapina (Ziprexa ®) y la ziprazidona (Zeldox ®). Recientemente ha aparecido un nuevo antipsicótico atípico, el aripiprazol (Abilify ®), que está mostrando una respuesta excelente en el SXF. En todos ellos es posible la aparición de síntomas incipientes relacionados con discinesia tardía (trastorno del movimiento), en cuyo caso deberá suspenderse la medicación o reducir la dosis. Otros posibles efectos secundarios son: aumento de peso, sedación, incontinencia urinaria, alteraciones endocrinas, disfunción hepática, diabetes y alteraciones en el metabolismo lipídico. Los efectos secundarios más destacados con la risperidona, además de los anteriores, son: la galactorrea y la ginecomastia ocasionada por el aumento de la prolactina.

Los antipsicoticos clásicos (Haloperidol ®, Tiaprizal ®, Meleril ® , Sinogan ®, Pimozide ®), aunque pueden ser eficaces, su uso prolongado comporta severos riesgos de discinesia tardía. Por ello, actualmente su uso es difícilmente justificable.

Atomoxetina (Strattera ®)

Es un fármaco, de aparición reciente, diseñado para el tratamiento del TDAH. Su mecanismo de acción consiste en una inhibición selectiva de la recaptación de noradrenalina. Aunque no se dispone de estudios en el SXF, es una opción válida para el tratamiento del déficit de atención en general. La atomoxetina es un fármaco muy interesante cuando existe un componente de ansiedad. Puesto que la ansiedad es un síntoma prácticamente constante en el SXF, debe ser tenida siempre en cuenta como una opción, sobre todo si ha fracasado el MTF. La dosis diaria es 1.2 mg por kilo de peso.

Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina (ISRS)

Actúan sobre la vía serotoninérgica, incrementando la disponibilidad de dicho neurotransmisor en las conexiones neuronales. Los más usados son la sertralina (Besitran ®, Aremis ®), la fluoxetina (Prozac ®, Adofen ®, Reneuron ®), la paroxetina (Seroxat ®, Casbol®, Frosinor®, Motivan®), la fluvoxamina (Dumirox®) y el citalopram (Prisdal®, Seropram®). Existe evidencia de la eficacia de estos fármacos sobre la ansiedad, las características obsesivas y las conductas ritualistas. Los ISRS se utilizan también para el tratamiento de los trastornos depresivos que pueden aparecer durante ciertos periodos de la vida en un paciente con SXF. Los efectos secundarios más comunes son: pérdida de peso, náuseas y alteraciones del sueño (insomnio y modificación en la arquitectura del sueño) y aumento de la excitabilidad, especialmente con la fluoxetina. Es necesario conocer la posible aparición de una reacción llamada activación conductual, consistente en desinhibición (conducta desafiante), agitación y, en ocasiones, irritabilidad. También es posible la aparición de cefaleas y temblores.

Clonidina

La clonidina (Catapresan ®) es un estimulante alfa 2 adrenérgico, cuyo mecanismo de acción consiste en inhibir la actividad de la noradrenalina. Actúa sobre la hiperactividad, los problemas de conducta y el insomnio.

La dosis debe ajustarse según la respuesta del paciente, pero generalmente dosis de 4-5 mcg/kg/día suelen dar una buena respuesta. Los efectos secundarios de la clonidina comprenden somnolencia, mareo, sedación, debilidad, trastorno del sueño, depresión, arritmia cardiaca, irritabilidad e hipotensión ortostática. Debido a su acción hipotensora es necesario controlar la tensión arterial, así como practicar un electroencefalograma antes de iniciar un tratamiento.

Estabilizadores del estado de ánimo

Aunque los fármacos que se incluyen en este grupo en su mayoría se han comercializado como antiepilépticos, también tienen un efecto estabilizador del estado de ánimo, independientemente de que existan manifestaciones epilépticas o alteraciones en el electroencefalograma. Las drogas antiepilépticas que se han mostrado más eficaces para mejorar el control anímico son el valproato (Depakine ®), la carbamazepina (Tegretol ®) y la lamotrigina (Lamictal ®).

Melatonina

La melatonina es la hormona que regula los ciclos de sueño y vigilia. Por tanto es eficaz en el insomnio que padecen bastantes pacientes con el SXF. El principal problema que se presenta en España es su obtención, pues no se ha autorizado su comercialización. También debe afrontarse el problema de que la melatonina, al no estar registrada como fármaco, no ofrece las garantías de biodisponibilidad que se exige para los fármacos. Ello obliga a ser muy laxo en las dosis, pues según el preparado comercial, su eficacia puede variar sustancialmente a igual dosis. Su tolerancia es excelente y prácticamente carece de efectos secundarios.

Vitaminas y suplementos dietéticos

Las vitaminas actúan como coenzimas en la síntesis y regulación de neurotransmisores y otros polipéptidos. Al constatarse, hace años, que las deficien-

cias en vitamina B6 se asociaban con problemas neuropsiquiátricos e inmunológicos, se postuló que la administración de megadosis de estos compuestos podría ser útil en el control de la agresividad, autoestimulación y contacto visual. Para contrarrestar los frecuentes efectos nocivos de vitamina B6, se asoció al magnesio. Sin embargo, a partir de las revisiones de la información que se dispone en este momento, se concluye que, debido al escaso número de estudios metodológicamente sólidos y al limitado tamaño de las muestras, no se pueden realizar recomendaciones sobre el uso de la combinación vitamina B6 / Mg. A pesar de la idea popular sobre la bondad de las vitaminas no deben perderse de vista sus posibles efectos tóxicos.

Síntomas susceptibles de tratamiento farmacológico

Trastorno de Déficit de Atención/Hiperactividad

El TDAH es un problema prácticamente constante en los pacientes con SXF. Se define por la presencia de síntomas de inatención, hiperactividad y impulsividad, en un grado que llega a generar problemas en el manejo diario del niño con SXF. Al igual que en el TDAH puro, cuando éste coincide con SXF, los estimulantes son el tratamiento de primera línea. En muchas ocasiones el principal problema del TDAH no es tanto el déficit de atención como la hiperactividad y la agresividad. En estos casos, si fracasa el MTF, puede resultar útil la clonidina, cuya acción agonista alfa 2 permite controlar la hiperactividad y las consecuencias que de ella se derivan.

La atomoxetina, como se ha indicado, también juega un papel importante en el manejo del déficit de atención, especialmente cuando existe un componente de ansiedad.

Autismo

Alrededor del 30 % de pacientes diagnosticados de SXF cumplen el diagnóstico de Trastorno Autista (TA). Por tanto SXF y TA no son diagnósticos excluyentes. Si bien no existe tratamiento específico para el autismo, es posible obtener importantes mejorías sintomáticas con los antipsicóticos atípi-

cos. En la actualidad existen múltiples estudios que avalan la eficacia de la risperidona como tratamiento sintomático de gran parte de la sintomatología asociada. Los síntomas ante los cuales la risperidona es eficaz son las conductas explosivas, la hiperactividad, la agresividad y las autolesiones, habiéndose observado respuestas claramente favorables en dos terceras partes de los pacientes (Malone y cols., 2002). Adicionalmente se ha podido poner en evidencia una mejoría en la relación social y la cooperación y las conductas estereotipadas (McCracken y cols., 2002). La eficacia ha sido evidenciada incluso en niños de edades comprendidas entre los 2 y 4 años (Boon-Yasidhi y cols., 2002). La respuesta positiva se mantiene en tratamientos prolongados (Troost y cols., 2005). Si bien otros antipsicóticos atípicos también son eficaces, el mejor tolerado y el único que está aprobado en España para la utilización en la población infantil como tratamiento de los problemas conductuales en el autismo es la risperidona.

La reciente introducción en nuestro país del aripiprazol, ha permitido disponer de un nuevo fármaco muy eficaz en los pacientes con SXF, cuyo espectro conductual se enmarca en un TA. Concomitante a la mejoría en el autocontrol y en la conducta, se observa con este fármaco una mejoría en la capacidad de atención. Por ello, pensamos que se convertirá en los próximos años en una medicación de primera línea para el SXF.

Depresión

La depresión y la inestabilidad del estado de ánimo son frecuentes en niños y adolescentes con SXF. Dada la abigarrada conducta de dichos pacientes, puede ser difícil identificar estos problemas. No es extraño que la depresión se manifieste en forma de irritabilidad, inestabilidad del estado de ánimo o conducta agresiva. No debe perderse de vista que algunos fármacos, por ejemplo los antipsicóticos y el MTF, pueden acarrear cuadros depresivos como efecto secundario. La falta de capacidad para verbalizar el estado anímico puede dificultar el diagnóstico.

El tratamiento de la depresión en los niños con SXF no difiere del recomendado en los pacientes sin SXF. Por tanto, los fármacos de elección son los ISRS (Masi y cols., 1997). En caso de no obtener una buena respuesta con un ISRS, caben distintas opciones: aumentar dosis, cambiar a otro

ISRS o usar un antidepresivo tricíclico. Ante la sospecha de una depresión se debe evitar la prescripción inadecuada de antipsicóticos, puesto que podrían agravar el estado depresivo.

El trastorno bipolar requiere el uso de un antipsicótico atípico, preferentemente la risperidona, o un estabilizador del estado de ánimo, preferentemente el valproato o la carbamazepina. En casos muy severos puede usarse la combinación de ambos o el litio.

Ansiedad

La ansiedad es un componente muy importante, presente en todos los pacientes con SXF. Además es uno de los principales moduladores de la conducta. Los fármacos que se suelen prescribir habitualmente son las benzodiazepinas; sin embargo, la respuesta puede ser paradójica incrementando la desinhibición, o interfiriendo en funciones cognitivas. Por tanto, no deben ser usados como primera opción en el tratamiento de la ansiedad crónica; pero pueden ser útiles en situaciones puntuales. A pesar de que son escasos los estudios en el SXF, los ISRS son la opción más razonable para el tratamiento de la ansiedad en los pacientes con SXF (Davanzo y cols., 1998). Este grupo de fármacos es especialmente útil cuando la ansiedad se asocia a síntomas obsesivos, puesto que también mejoran con los ISRS. Los fármacos antiepilépticos, independientemente de que existan crisis y/o alteraciones electroencefalográficas, también pueden resultar útiles, especialmente la carbamazepina, el valproato y la lamotrigina. Por último, la clonidina, recomendada para la hiperactividad, también puede mejorar la ansiedad (Fraser y cols., 1998).

Conducta disruptiva, impulsividad y agresividad

Quizás representan el motivo más frecuente para el cual se prescribe medicación en los niños con SXF. La primera opción son los antipsicóticos atípicos, entre los cuales el más estudiado y más seguro en población infantil es la risperidona (Turgay y cols., 2004). La dosis debe ajustarse de acuerdo con la respuesta percibida. También los antiepilépticos, a causa de su acción estabilizadora del estado de ánimo, tienen su opción en este

grupo de síntomas. Así mismo, la clonidina puede ser eficaz, a causa de su efecto sedante. Una opción alternativa a tener en consideración en casos graves es el litio, aunque las variaciones en el estado de hidratación de estos pacientes generan la necesidad de controlar frecuentemente los niveles hemáticos del fármaco, con el fin de evitar niveles tóxicos.

10 . Novedades sobre investigación del Síndrome X Frágil: utilización de modelos terapéuticos experimentales

Yolanda de Diego Otero
Fundación IMABIS
Málaga

En los últimos años se están utilizando distintos abordajes experimentales y diferentes modelos animales para investigar las causas fisiopatológicas y moleculares del Síndrome X Frágil (SXF). Paralelamente, y según los resultados obtenidos en dichos trabajos, se van planteando posibles enfoques terapéuticos para paliar la discapacidad intelectual de estos pacientes.

La mayoría de las áreas de investigación se centran actualmente en el estudio de los procesos biológicos básicos, alterados como consecuencia de la mutación genética causante del síndrome. Los investigadores se centran principalmente en entender qué alteraciones en los mecanismos fisiológicos básicos están relacionados con la sintomatología del SXF, especialmente aquéllos directamente relacionados con la discapacidad intelectual, y que representan las posibles dianas terapéuticas sobre las que habría que actuar.

La actividad neuronal en el sistema nervioso central (SNC) depende, además de la propia arquitectura de la neurona (axones, dendritas y espinas dendríticas y células de la glía), de diversos procesos fisiológicos: liberación de neurotransmisores en las sinapsis neuronales, interpretación de las señales entre neuronas, o de la plasticidad de las propias neuronas. Pequeñas alteraciones en estos procesos o estructuras no suelen dar lugar a alteraciones macroscópicas (visibles) del tejido cerebral, pero hoy sabemos que son la causa de numerosas patologías que afectan la función intelectual al producir cambios significativos en las funciones enzimáticas y energéticas de la neurona.

En el cerebro, los procesos bioquímicos y fisiológicos que permiten una actividad neuronal normal son extremadamente precisos y están sometidos a una regulación minuciosa, necesaria para el normal desarrollo de los procesos cognitivos y de aprendizaje.

Los actuales modelos experimentales plantean diferentes enfoques del problema, incluyendo estudios "*in vitro*" con cultivos de células neuronales primarias o células pluripotenciales cerebrales, o estudios "*in vivo*" utilizando modelos animales modificados genéticamente la mosca del vinagre (*Drosophila)* o el ratón común.

Estos modelos animales son generados en el laboratorio tras un largo y costoso proceso que incluye el uso de tecnologías modernas como la clonación, fertilización, o la transferencia nuclear e implantación embrionaria, y que han permitido crear animales con el gen FMR1 mutado que manifiestan signos y síntomas característicos del SXF. En estos animales se pueden realizar estudios bioquímicos, electrofisiológicos, inmunohistoquímicos, o de análisis de expresión génica diferencial. También se están investigando protocolos de terapia genética y la creación de una proteína FMRP sintética biológicamente activa. Otros estudios están trabajando en nuevas fármacos o sustancias terapéuticas específicos para el SXF (De Diego y cols., 2006).

I. Conocimiento actual sobre la proteína funcional del gen FMR1 (FMRP)

Estudios de expresión del gen FMR1 en etapas tempranas del desarrollo embrionario animal demostraron que la proteína FMRP está en todos los órganos y tejidos del organismo. Sin embargo, en etapas posteriores del desarrollo la proteína se localiza sólo en algunos tejidos como el cerebro, los ojos, el hígado, el músculo esquelético, la médula espinal y los pulmones. En animales adultos se han detectado niveles elevados de FMRP en cerebro, linfocitos y gónadas (Abitbol y cols., 1995). Por otro lado, se ha demostrado que la expresión de FMRP estaría sujeta a una regulación específica expresándose principalmente en tejido de origen ectodérmico (De Diego-Otero y cols., 2000).

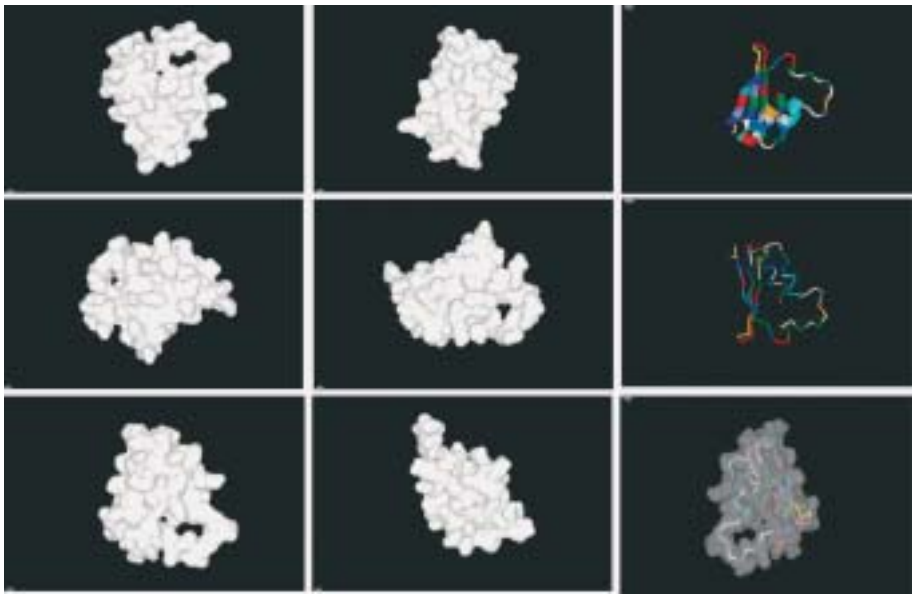


Figura 1. Estructura en 3D de la proteína FMRP (Programa Swissprot®).

La proteína FMRP forma parte de una familia que agrupa a otras dos proteínas, FXR1P y FXR2P, con un 98% de homología, y que, en ausencia de FMRP, podrían compensar su función. Sin embargo, la proteína FMRP se encuentra en grandes cantidades en la médula suprarrenal, mientras que FXR1P y FXR2P no se expresan en este tejido. La función de FMRP en la médula adrenal debe ser específica, y es poco probable que existan mecanismos de compensación de su función a ese nivel (de Diego-Otero y cols., 2000). En individuos normales y en portadores de la premutación del SXF, hay expresión de ARNm del gen FMR1, estando ausente o disminuida en los individuos con SXF (Hamdcha y cols., 1998).

El análisis de la secuencia de aminoácidos de la proteína FMRP indica que forma parte de la familia de proteínas que se unen al ARN y que contiene cinco dominios funcionales, incluyendo dos dominios KH y una caja RGG, una señal de importación nuclear (NLS) y otra de exportación nuclear (NES). Estas dos señales permiten que la proteína FMRP funcione como "transportador", llevando moléculas de ARNm desde el núcleo (donde se localizan los genes que codifican para la síntesis de todas las proteínas necesarias para el correcto funcionamiento de las células y tejidos

del organismo), hasta el citoplasma donde se realiza la traducción a proteínas funcionales, de los ARNm transportados (Siomi y cols., 1994).

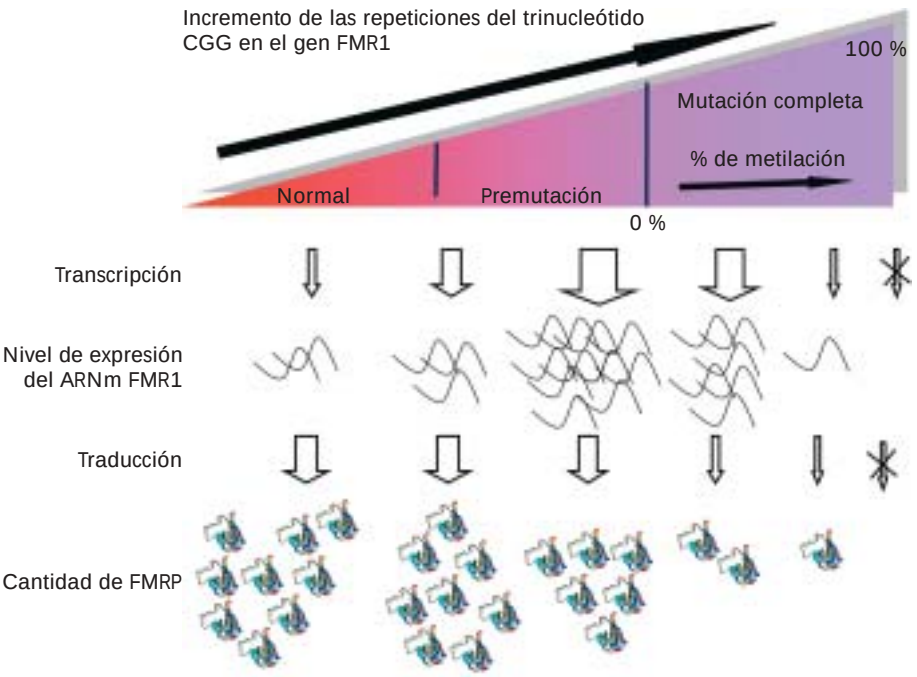


Figura 2: Modelo experimental en el que se demuestra que al aumentar el número de repeticiones CGG y se sobrepasa el límite de 200 CGGs, se inicia un proceso de metilación que inhibe la expresión del gen FMR1. Esto conduce a la pérdida de la función del gen, la síntesis de proteína FMRP, que en algunos pacientes esta ausente. En personas con premutación existe un fenómeno de compensación que da lugar a mayor cantidad de ARNm y niveles adecuados de FMRP. El exceso de expresión del ARNm estaría relacionado con el llamado síndrome FXTAS (síndrome con temblor y ataxia ligado al SXF) que aparece en un porcentaje de varones portadores tras cumplir los 50-60 años. (Figura adaptada de *"Fragile X Sindrome: Diagnosis, treatment and research"*, pg. 472, Hagerman and Hagerman, 2002).

La proteína FMRP transporta los ARNm al citoplasma y controla su traducción a las proteínas correspondientes para ejercer su función en el momento que sean necesarias. Se ha demostrado que la FMRP, aparte de su propio ARNm, puede "recoger" hasta un 4% de todos los ARNm de la

célula y trasportarlos como complejos proteicos a las dendritas neuronales (De Diego-Otero y cols., 2002).

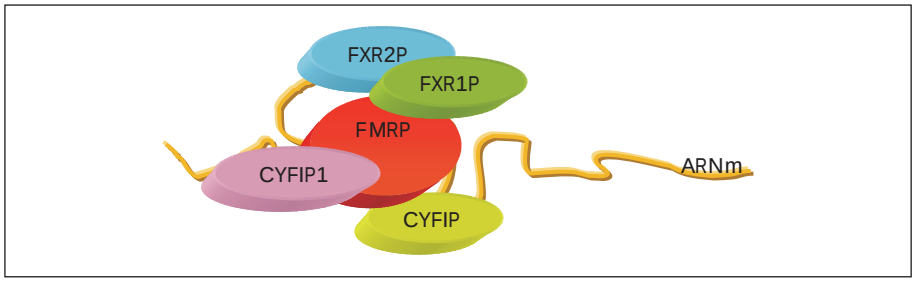


Figura 3: Esquema del complejo ribonucleoprotéico transportador de ARNm mediado por la FMRP. Este tipo de complejos se originan en el núcleo, y pasan al citoplasma llevando el ARNm a aquellos lugares donde es necesaria la proteína que codifica, y que en el caso de la FMRP resulta fundamental en la formación de las prolongaciones de las neuronas y su comunicación con otras neuronas. En ausencia de FMRP, se producen alteraciones significativas en la maduración y funcionamiento de las minúsculas prolongaciones que emergen de las dendritas neuronales durante su activación por señales externas, como los neurotransmisores y las neurotrofinas. *(Modificada de Bardoni y Mandel, 2002).*

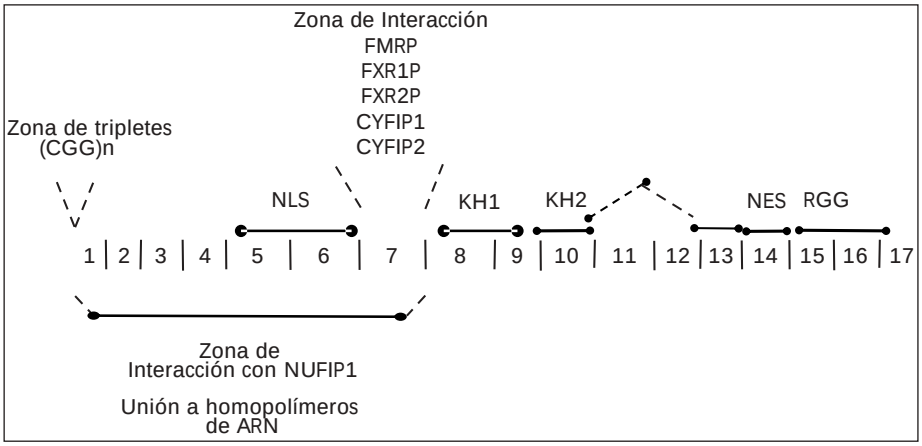


Figura 4: Estructura del ARNm del gen FMR1, que tiene 17 exones, a lo largo del cual señalan sus dominios funcionales en la proteína: los dominios de interacción con otras proteínas de trasporte de ARNm (FXR y CYFIP), los dominios de unión al 4% de los ARNm celulares (KH y RGG), y los dominios de localización nuclear (NLS) y de exportación del núcleo al citoplasma (NES). *(Modificada de Bardoni y Mandel, 2002).*

Hoy sabemos que la proteína FMRP actúa como reguladora de la traducción del ARNm de algunas proteínas, como la proteína Rac-1 (importante para la formación y maduración de las sinapsis neuronales), el grupo de proteínas SOD *(Proteína Superoxido dismutasa)* reguladoras del estado de oxidación-reducción de las células, las proteínas que forman los receptores para neurotransmisores, como el GABA, o para hormonas como los glucocorticoides. Actualmente hay datos suficientes para afirmar que la ausencia de FMRP puede dar lugar a una falta de regulación de la función de estas proteínas (D'Hulst C y cols., 2006).

II. Modelos terapéuticos experimentales en el SXF

Actualmente se utilizan varios modelos animales en la búsqueda de tratamientos específicos para el SXF. Por sus semejanzas con los humanos, el más utilizado ha sido un ratón al que se le ha inactivado el gen FMR1, denominado "FMR1-KO" (del inglés Know-Out), creado artificialmente mediante técnicas de recombinación genética homóloga, y que por lo tanto carece de proteína FMRP en todos sus tejidos (Ducth-Belgium y cols., 1994). Posteriormente se creó otro modelo de ratón FMR1-KO "condicionado", cuya particularidad residía en que expresaba la proteína FMRP sólo en tejido nervioso. En ambos modelos animales, como en humanos, se observan las características clínicas del SXF, resultado de la ausencia de proteína FMRP. Los ratones FMR1-KO han sido objeto de numerosos trabajos de investigación, dando lugar a más de 200 publicaciones sobre el tema en los últimos 10 años. Los modelos animales pueden ser una herramienta muy valiosa para establecer las causas de las alteraciones observadas en el Síndrome X Frágil y poder investigar vías de tratamiento.

El gen FMR1 está altamente conservado en la evolución de las distintas especies de organismos vivos. El gen FMR1 y la proteína FMRP del ratón muestran un 95% y un 97% de homología, respectivamente, con sus homólogos en humanos. El patrón de expresión del ARNm del FMR1 y el nivel de la proteína FMRP son similares en los distintos tejidos humanos y animales. El modelo en ratón muestra manifestaciones claras del síndrome, como aumento del tamaño de los testículos, problemas de com-

portamiento y aprendizaje, convulsiones ante estímulos auditivos específicos e hiperactividad; así como alteraciones en la respuesta de ansiedad. En resumen, el ratón FMR1-KO se ha mostrado un eficaz modelo animal para estudiar las consecuencias de la ausencia de FMRP en el tejido neuronal y las alteraciones que produce en el funcionamiento cerebral de pacientes con SXF (Kooy y cols., 2003).

Tabla 1.

Comparación entre los hallazgos clínicos y anatomopatológicos en pacientes con SXF y en el modelo de ratón FMR1-KO.

Pacientes con SXF	**Ratón FMR1-KO**
Mayor tamaño de los testículos (macroorquidismo)	Mayor tamaño de los testículos
Hiperactividad	Incremento de la actividad motora
Discapacidad intelectual	Deficiencia en el aprendizaje Alteración en la respuesta al miedo condicionado
Crisis epilépticas	Aumento de la susceptibilidad convulsiva
Espinas dendríticas anormales	Espinas dendríticas anormales Alteración en el tamaño de las fibras musgosas

En los ratones FMR1-KO se han detectado alteraciones en las espinas dendríticas, que se ven en mayor cantidad y son más inmaduras, presentes también en las neuronas de pacientes con SXF (Irwin y cols., 2000). Por otro lado, estudios bioquímicos en el líquido cefalorraquídeo de ratones afectados han demostrado un aumento en los niveles de aminoácidos excitadores (Gruss y cols., 2001). En el ratón FMR1-KO se observan alteraciones en los mecanismos de activación e inhibición de las señales neuronales en la corteza cerebral, alteraciones que no están presentes en otras partes del cerebro como el hipocampo, posiblemente por el aumento de la internalización de receptores excitadores. Dichas observaciones experimentales pueden tener un papel relevante en la aparición de algunas de las manifestaciones clínicas típicas del SXF, como las alteraciones de comportamiento y las dificultades en el aprendizaje (Huber y cols., 2002).

Comportamiento y función cognitiva

En el ratón FMR1-KO existe un ligero retraso cognitivo en forma de dificultades en el aprendizaje y en la memoria espacial. También manifiestan un déficit en la respuesta al miedo condicionado, y una hiperactividad importante, que puede ser debida a una mala habituación del animal cuando es colocado en un entorno desconocido, así como una mayor ansiedad en situaciones de estrés (Van Dam y cols., 2000).

La estimulación del ratón FMR1-KO con sonidos de alta frecuencia produce un incremento de la susceptibilidad a sufrir episodios epilépticos, lo que sugiere la existencia de una elevada excitabilidad neuronal en la corteza cerebral, probablemente causada por la ausencia de FMRP (Musumeci y cols., 2000).

Otro modelo de ratón FMR1-KO condicional, en el que se ha anulado específicamente la expresión del gen FMR1 en las células neuronales de Purkinje del cerebelo, presenta dificultades importantes en el aprendizaje motor mediado por el cerebelo. Este ratón tiene unos testículos con un peso 18% superior al ratón normal (macroroquidismo), alteraciones en las espinas dendríticas, un incremento de la señal de inhibición en las sinapsis, así como una merma de la capacidad de condicionamiento. Es previsible que este ratón sea de gran utilidad en el estudio de las funciones de las células de Purkinje mediadas por la FMRP, así como en el mejor conocimiento de los procesos mediados por la propia actividad del cerebelo (Mientjes y cols., 2005).

III. Utilización de modelos animales para el diseño de tratamientos específicos del SXF

Las últimas investigaciones han relacionado la sintomatología del síndrome con diferentes alteraciones en los niveles de excitación/inhibición en las sinápsis neuronales; estos procesos son esenciales para el funcionamiento adecuado de las neuronas. Se ha propuesto que parte de la sintomatología puede estar mediada por la disminución de los receptores inhibidores activados por el neurotransmisor GABA; o por exceso de activación de neurotransmisión excitadora mediada por los neurotransmisores glutama-

to y aspartato. En los últimos meses, se han publicado varios trabajos que recogen los resultados de dos enfoques diferentes para normalizar el modelo animal del Síndrome. Entre los diferentes trabajos de investigación que se llevan a cabo en modelos animales, existe uno que propone la estimulación de los sentidos del animal durante su desarrollo con el fin de intentar demostrar la reversibilidad de algunas de las manifestaciones clínicas del SXF. En dos trabajos publicados a finales del 2005, los modelos animales disponibles se han tratado con un nuevo compuesto, denominado MPEP, que actúa como antagonista de receptores excitadores. El uso de este compuesto ha permitido revertir parte de los síntomas del SXF en el ratón, concretamente las alteraciones de motoras y la ansiedad (Restivo y cols., 2005; Yan y cols., 2005; McBride y cols., 2005).

La búsqueda de enfoques diferentes en el tratamiento de los modelos animales de SXF ha permitido el diseño de protocolos terapéuticos que deberán ser probados y validados en humanos, comprobando su eficacia para paliar los síntomas del síndrome. Estos trabajos se están realizando en distintos laboratorios de investigación, y se centran principalmente en conseguir la modulación de las señales de excitación que llegan a las neuronas y así atenuar o incluso normalizar los síntomas clínicos. Actualmente se están llevando a cabo ensayos con MPEP, con litio, y con inhibidores de la señal intracelular activada por receptores de glutamato, como posibles dianas terapéuticas para estudiar la eficacia de estos tratamientos.

Para que los niños con SXF alcancen su máximo potencial físico e intelectual es necesario un diagnóstico precoz, una intervención temprana efectiva, un seguimiento médico adecuado, y cuando está indicado, el uso adecuado de fármacos para tratar determinados síntomas. Si todo ello se realiza adecuadamente, se puede prevenir en muchos casos el deterioro cognitivo asociado al síndrome. A pesar de que han pasado ya más de 15 años desde que se descubrió la causa que lo provoca el SXF, como la mayoría de enfermedades genéticas, sigue careciendo de tratamiento curativo. A pesar de ello, el esfuerzo y dedicación de todos los investigadores que trabajan en esta patología permitirán, en un futuro no muy lejano, descubrir y desarrollar nuevos enfoques terapéuticos, basados en el mejor conocimiento de los mecanismos moleculares responsables de la falta de proteína FMRP, y al que sin duda van a contribuir los avances que se están produciendo en los campos de la genómica y proteómica aplicados al Síndrome X Frágil.

2ª PARTE

ASPECTOS EDUCATIVOS, LABORALES Y PSICOSOCIALES DEL SXF

1. Tratamientos psicológicos, conductuales y logopédicos en la primera infancia y hasta la adolescencia

Eugenia Rigau Ratera
Katy García Nonell
Centro Médico Psyncron
Sabadell (Barcelona)

Aunque por el momento no existe una cura para el Síndrome X Frágil (SXF), el abordaje terapéutico se sustenta en el tratamiento sintomático de las distintas manifestaciones clínicas (Scaharfenaker y cols., 2002). Es importante evaluar y conocer las características cognitivas y conductuales de estos niños para poder iniciar un abordaje adecuado e individualizado. El tratamiento que se precisa depende de las habilidades y dificultades que tenga cada niño. Los niños con SXF tienen diversas necesidades y aspectos concretos que pueden trabajarse, como las dificultades en adaptarse a los cambios, dificultades en el uso del lenguaje, las dificultades a nivel de interacción social, el ritmo rápido y desorganización en la producción del lenguaje que a menudo resulta ininteligible, la ansiedad, los problemas de integración sensorial, etc. No necesariamente todos los niños con SXF necesitan tratamiento en las mismas áreas. Tenemos que identificar en qué área presentan dificultades e inferir en ese aspecto, por este motivo es importante la valoración individualizada.

En este capítulo nos centraremos en la intervención conductual y del lenguaje, por ser unas dificultades muy comunes.

Intervención conductual

No todos los niños con SXF tienen problemas de conducta, pero es muy frecuente que puedan aparecer en algún momento del desarrollo. No existe un programa conductual específico para este síndrome. Los profesionales que han trabajado en este campo ven la necesidad de utilizar estrategias de diversos programas sin que uno excluya a otro. Un plan de intervención debe rea-

lizarse por especialistas que conozcan el fenotipo conductual del SXF. Debe ser aplicado por la familia y los adultos del entorno del niño. Por esta razón es muy importante entender el comportamiento de estos niños.

La conducta es todo aquello que hace o dice el niño. Es algo que se puede observar y oír, pero distinto de lo que el niño puede estar pensando o sintiendo en aquel momento. Tenemos claro que cuando un niño se mueve está realizando una conducta motora. Si habla, realiza una conducta verbal. Si llora o ríe, realiza una conducta emocional. Las personas estamos constantemente produciendo conductas. Conocer las características conductuales y observarlas será de gran ayuda para comprender aquellas conductas que, en principio, pueden parecer aisladas y sin sentido.

Algunos de los programas conductuales que se han utilizado en niños con SXF (Braden, 2000) son los siguientes:

ABC (A-antecedentes; B-conducta; C-consecuencias)

Parte de la premisa de que la conducta no sucede de forma aislada, sino que es el resultado de la interacción del niño con el entorno. Modificando los antecedentes y trabajando las consecuencias se pueden modificar algunas conductas.

Ejemplo:

Antecedente: El niño tiene hambre.

Conducta: Llora por que no puede expresar verbalmente que tiene hambre.

Consecuencia: Le damos algo para comer y esto le hace dejar de llorar. Rápidamente el niño aprende que cada vez que quiere algo de comer llora. En este caso, estamos reforzando la conducta de llorar dándole comida. Por ello es mejor intentar anticipar que tiene hambre y antes de que llore darle algo de comer.

El refuerzo positivo

A menudo sólo se tiene en cuenta la mala conducta. Es importante poder detectar los buenos comportamientos y decirle al niño lo bien que ha hecho algo. Así se consigue que repita esta conducta en otras situaciones.

Economía de fichas

Se trata de un sistema de intercambio. Realizando ciertas conductas que se pactan previamente, el niño es recompensado con unas fichas o puntos, que posteriormente se canjean por lo que se haya acordado. Por ejemplo, si ayuda a recoger la mesa cada día le daremos una ficha y al final de la semana si tiene 7 fichas se le comprarán unos cromos.

Tiempo fuera

Se trata de una consecuencia frente a conductas agresivas o situaciones de descontrol en las que el niño puede hacerse daño o hacer daño a otros. La aplicación adecuada de esta técnica se ha visto que es muy efectiva para reducir ciertas conductas (Barckley, 1995). Se trata de enviar al niño a su habitación o a un lugar establecido para que pueda estar pocos minutos cuando se produce la conducta disruptiva. El tiempo fuera debe aplicarse a una conducta concreta, y justo después de que suceda la conducta.

CPS (Collaborative Problem Solving)

Modelo desarrollado por Greene (1998). Parte de la idea de que la conducta del niño se debe a un retraso en el desarrollo de ciertas habilidades cognitivas indispensables para poder tener un buen comportamiento (Tabla I).

Este enfoque se centra más en la cognición que en la conducta. Permite que el adulto comprenda que la conducta disruptiva no siempre es intencionada o manipuladora. Ciertas conductas se producen cuando se les exigen habilidades que aún no están desarrolladas.

La regulación de las emociones, la tolerancia a la frustración, y la habilidad para resolver problemas por parte del niño no se desarrollan independientemente, sino que dependen, en parte, de la manera y de los modelos utilizados por el adulto para enseñar al niño. Este modelo cree que el resultado de la conducta depende del grado de compatibilidad entre las características del niño y las del adulto. Desde esta perspectiva se comprende que a veces el comportamiento del niño es valorado negativamente por el padre/madre y esto contribuye a aumentar comportamientos

desadaptativos. Teniendo en cuenta que se requieren unas habilidades básicas para regular la conducta es comprensible que aparezcan problemas de conducta en diversas situaciones.

Tabla I.

Habilidades cognitivas relacionadas con la conducta

Funciones ejecutivas
• Dificultades en adaptarse a situaciones nuevas. • Desorganización. • No pensar en las consecuencias de una actuación. • Solución de problemas. • Flexibilidad cognitiva. Cuando está en clase y no puede salir al patio porque llueve, necesita la flexibilidad cognitiva para adaptarse al cambio de rutina.
Habilidades en el procesamiento del lenguaje
• Dificultades en expresar pensamientos en palabras. • Explicar cómo se siente con palabras. A veces puede morderse la mano o gritar, se tira al suelo, aletea cuando experimenta un estado emocional que no sabe expresar con palabras.
Habilidad para regular las emociones
• Irritabilidad. • Frustración/ansiedad. Una baja tolerancia a la frustración hace que en clase cuando no le sale una tarea se frustre y haga alguna reacción agresiva.
Habilidades sociales
• Poca consciencia de cómo lo ven los otros. • Saber cómo actuar en cada situación. • Identificar y atender las pistas sociales. • Tener en cuenta el punto de vista de los otros. La evitación de la mirada y las dificultades en mantener una conversación a menudo afectan negativamente en la sociabilidad.

Un ejemplo que permite entender cómo algunas de las disfunciones expuestas modulan la conducta se refleja en esta situación:

Padre: *Deja de mirar la TV y vamos a la fiesta de comunión de tu primo Carlos.*

Niño: *No, estoy mirando la TV.*

Padre: *Apaga la TV y ven YA que tenemos que irnos.*

Niño: *No PUEDO!!!!*

Padre: *¿Cómo que no puedes?, estamos todos esperando aquí en la entrada a punto de irnos, VEN YA!!!*

Niño: *TU CALLA!!!*

Padre: *No me contestes así, ¿Por qué siempre contestas mal?*

Niño: *No lo sé!!!!!!!!!*

Independientemente de lo que puede suceder a partir de ahora, podríamos intentar pensar en lo que nos diría el niño si no tuviera las dificultades que se lo impiden: "*Mirad papa y mamá, yo tengo un problema. Constantemente me decís que deje de hacer una cosa que me gusta para ir donde vosotros queréis. A mí no me gusta ir a la fiesta de comunión, me pone nervioso ir a fiestas en las que hay mucha gente. Cuando me pedís estos cambios empiezo a ponerme nervioso, y cuando estoy así no sé pensar claramente, me bloqueo, digo cosas que no quiero y vosotros me gritáis, os enfadáis y me castigáis o me apagáis la TV. Y esto hace que me enfade mucho. Sé que todo esto no os gusta pero para mí tampoco es agradable*".

Cuando surge la frustración y el bloqueo en una situación es cuando empieza el abordaje terapéutico. Una vez se conocen las situaciones en las que el niño se bloquea es necesario poder dar una explicación de qué funciones no tiene y ayudarlo. La conducta disruptiva, generalmente, aparece cuando las demandas cognitivas superan la capacidad del niño para responder de forma adaptada. Es importante conocer los desencadenantes y poder actuar de forma comprensiva y ayudarlo ofreciendo estrategias para resolver posteriormente situaciones parecidas. Aparte de entender los déficit, el CPS se basa en ayudar a los padres a lo largo de diversas sesiones a ubicar ciertas conductas del niño en una de las 3 categorías que denominamos "cestos", el A, el B y el C.

En el "cesto" A, el adulto debe mantenerse como una figura de autoridad. No se discute. No se argumenta, no se grita, simplemente debe hacer-

se lo que el adulto dice. El "cesto" A se utilizará exclusivamente para situaciones en las que haya peligro de que el niño se haga daño o pueda dañar a otra persona o a objetos.

En el "cesto" C se ponen aquellas conductas que de momento ignoramos. El adulto no interviene. Por ejemplo ir descalzo por casa, ponerse los calcetines al revés, gritar cuando le sale algo bien o mal en casa, reírse cuando se le habla seriamente, decir palabrotas, no parar quieto. Son conductas que, en sí mismas, no son importantes y además se ha visto que aunque se insista en ellas siguen produciéndose.

El "cesto" B son las conductas que pueden incidir en la mejora de las habilidades necesarias para tener una buena conducta. Se intenta que el niño sea capaz de modular la conducta. Para que esto suceda es imprescindible que el adulto sea empático, defina el problema y ayude al niño a encontrar una solución conjunta, en la cual los dos deberán ceder. La empatía facilita que el niño y el adulto conserven la calma. Definir el problema permite que el niño entienda lo que le pasa y conjuntamente se puede encontrar una solución que posteriormente el niño podrá aplicar en otras situaciones.

Intervención del lenguaje

Como se ha dicho en el capítulo 4, el retraso del lenguaje suele ser el primer motivo de consulta (Artigas-Pallarés y cols., 2001). Es muy importante por ello iniciar precozmente un tratamiento logopédico en el que se tenga en cuenta tanto los aspectos de producción, como los aspectos pragmáticos del lenguaje. El tratamiento debe ser individualizado. Antes de iniciar cualquier intervención es importante haber evaluado al niño y ver en qué áreas del lenguaje se debe intervenir.

Algunos de los objetivos generales y estrategias pueden ser:

- Mejorar las dificultades sensoriales y praxis de toda la zona oral. Se puede trabajar proporcionando la oportunidad de probar diversas texturas y sabores. Actividades como ejercicios con piruletas, hacer pompas de jabón, hacer sonar una harmónica, aprender a soplar, etc. También son útiles los ejercicios de producción de sonidos, como silbar, gruñir, o imitar sonidos de animales para conseguir movimientos con

los labios y la lengua. Existe un programa de intervención que recientemente se ha aplicado a niños con SXF y que parece que está dando muy buenos resultados, denominado PROMPT de Deborah Hyden. Consiste en que a través de unos ejercicios y unos masajes específicos estimular y mejorar la propiocepción de toda la zona oral.

- Mejorar la inteligibilidad del habla. Es frecuente que tengan dificultades en ordenar y secuenciar los sonidos. Tienen mayor dificultad para la producción de sonidos en una conversación que en palabras aisladas. También tienen dificultades en mantener el ritmo cuando hablan. Es importante ofrecerles un modelo de lenguaje adecuado que les sirva de pauta. Utilizar movimientos y actividades para enfatizar y exagerar el ritmo adecuado. La música puede ser útil. La entonación especial y rapidez en el habla, en ocasiones, es debida a la ansiedad y al déficit de atención. Es por este motivo que, cuando el niño está tranquilo, mejora su emisión de lenguaje. De ahí la importancia de iniciar las sesiones con actividades calmadas, y de su interés, para que pueda sentirse relajado.
- Mejorar las perseveraciones, comentarios tangenciales, mantener siempre un mismo tema de interés. Es importante poder monitorizar la ansiedad, ya que muchos de estos aspectos aparecen cuando la ansiedad es elevada. Será de utilidad proporcionarle oportunidades para practicar diversas situaciones en las que debe utilizar el lenguaje. Orientar su lenguaje hacia otros temas en determinados momentos. Intentar reconducir la perseveración o ignorarla. Comprender lo que nos está intentando comunicar el niño es básico.
- Mejorar la respuesta a las preguntas que se le hacen. Es mejor poder dar una pequeña pauta de lenguaje para que él inicie la respuesta, a hacerle una pregunta directa. Es de utilidad que pueda escoger entre dos cosas en lugar de preguntar una única cosa. Si se trabaja en grupo se debe tener en cuenta que aumentaremos la ansiedad del niño si le preguntamos primero a él. Durante el tratamiento se debe minimizar la necesidad del contacto ocular, con el fin de reducir la ansiedad.
- Mejorar los aspectos sociales del lenguaje. Poder establecer una buena relación con el niño y trabajar con historias sociales le puede ser de gran ayuda. Es imprescindible, en ocasiones, sobreinterpretar las señales de los niños dándoles un sentido comunicativo apropiado

según el contexto. La sobreinterpretación consiste en observar los movimientos, acciones, mirada, indicaciones, sonidos, vocalizaciones que hacen los niños aunque no tengan una clara intencionalidad comunicativa, dándoles un sentido comunicativo. Esto ayudará a aumentar el interés comunicativo del niño.

- Sabemos que estos niños responden muy bien a claves visuales. Unir la clave visual con el modelo verbal puede ser muy positivo y de gran ayuda para estos niños.

Debido a la necesidad de síntesis, éstas son sólo algunas de las necesidades y estrategias que han sido útiles para estos niños. Lo esencial es poder entenderlo y ser creativo.

Cuando un niño carece de las habilidades para hablar, se encuentra muy impotente. En la mayor parte de situaciones no sabe cómo comunicarse frente a su entorno que utiliza el lenguaje que él no entiende ni produce. Al mismo tiempo, la gente que tiene a su alrededor se muestra confusa porque no entienden lo que el niño les quiere decir debido a que carece de lenguaje. Intentar únicamente potenciar el lenguaje no es suficiente, por ello pueden utilizarse técnicas o estrategias de comunicación aumentativa. Éstas tratan de ofrecer un instrumento de comunicación que entiendan, que puedan utilizar, y que les sea funcional en la vida diaria. El hecho de poder usar un objeto, un signo manual o un pictograma ayuda al niño y a la familia a mejorar la comunicación. Por ejemplo, un niño coge a su padre de la mano y lo lleva hacia el armario de la cocina, allí el niño no sabe pedirle lo que quiere, el papa no lo entiende. El niño decide volver hacia el comedor a jugar. Allí el padre intenta jugar con él pero el niño está inquieto y se pone un juguete en la boca…..el padre se lo quita. Esta situación pasa rápidamente y sin posibilidad de interacción, la comunicación se rompe. El niño y el padre van en paralelo. Este episodio mejoraría en interacción comunicativa si al llegar al armario se le muestra al niño dos dibujos que representan algo interesante para él. El niño escoge y se abre el armario para poder coger el objeto que ha escogido. Aquí ya ha habido un turno de diálogo, que anteriormente era inexistente.

El sistema PECS (Coleman, 2004) ofrece un programa estructurado en diversos niveles de ejecución para enseñar a usar dibujos y pictogramas para la comunicación. Lo más habitual es usar signos gráficos (imágenes

que representan palabras, con la palabra escrita en la parte superior), organizados sobre tableros o libritos de comunicación.

Existe una importante relación entre la conducta del niño y el lenguaje. Por este motivo no podemos intervenir en la conducta olvidando una parte importante de ella, la comunicación y el lenguaje. Es por ello que en este capítulo se ha creído conveniente exponer estas dos vertientes de la intervención: la conducta y el lenguaje.

2. Educación e integración: Una escuela para todos

Rubén González Vidal
Maestro Especialista en Educación Infantil
y Técnico Superior en Animación Socio-Cultural
Valladolid

1. Introducción

El artículo 49 de la Constitución Española de 1978 dice:

"Los poderes públicos realizarán una política de previsión, tratamiento, rehabilitación e integración de los disminuidos físicos, sensoriales y psíquicos, a los que presentará la atención especializada que requieran y los amparará especialmente para el disfrute de los derechos que este Título (De los derechos y deberes fundamentales) *otorga a todos los ciudadanos."*

Hace casi 30 años que la sociedad española refrendó la Constitución Española y, desde entonces, por medio de las Administraciones Públicas, de la comunidad e instituciones educativas, y sobre todo, con el esfuerzo mancomunado de las propias familias reunidas en los movimientos asociativos, se han ido alcanzando verdaderos avances en la prosecución del objetivo de conseguir "una escuela para todos".

En el preámbulo de la Ley Orgánica 2/2006 de Educación, se señala la importancia de la educación ya que, *"de ella dependen tanto el bienestar individual como el colectivo*".

Este preámbulo continúa indicando que "*la educación es el medio más adecuado [...] fomentar la convivencia democrática y el respeto a las diferencias individuales, de promover la solidaridad y evitar la discriminación, con el objetivo fundamental de lograr la necesaria cohesión social*".

Con este modelo de "Escuela para Todos" no sólo se benefician las personas que presentan cualquier tipo de discapacidad. La Escuela Integradora ofrece a todo el que está en ella un referente de la composición real de la sociedad; la convivencia, que favorece la aceptación de la diferencia, en base a la solidaridad e igualdad de oportunidades, permite aprender a integrar a todas las personas. Los alumnos de esta escuela tendrán parámetros

de referencia para no discriminar, para aceptar las diferencias interpersonales, para ser justos y promulgar leyes en consecuencia, para investigar cómo mejorar este mundo y para considerar a las personas en orden a su dignidad.

A continuación se presenta en este capítulo cómo las Administraciones y la sociedad están adaptando el sistema educativo a las personas con discapacidad. En este sentido, a partir de ahora me referiré a todas estas personas, incluyendo a las personas afectadas por el Síndrome X Frágil (SXF), con el término genérico que se utiliza en educación: *'Alumno y alumna con necesidades educativas especiales'*.

2. Legislación y educación

En las últimas décadas, se ha producido en España una serie de modificaciones en el sistema educativo que han permitido que éste se adapte cada vez más a las circunstancias concretas y a las características de los alumnos. Uno de los primeros pasos se dio con la Ley Orgánica de Organización General del Sistema Educativo (L.O.G.S.E.), en la cual se concedía un margen propio de autonomía a cada centro escolar, permitiéndoles adaptar su labor a sus alumnos.

Otro gran paso en la consecución de este objetivo de "una escuela para todos" ha sido la transferencia de las competencias en materia de educación a todas las Comunidades Autónomas, permitiendo que adapten las leyes y decretos generales a las peculiaridades de su entorno y de su población.

A continuación se describen los mínimos que marca la Legislación estatal, siendo conscientes de que existen diferentes grados de compromiso entre las Comunidades Autónomas en la consecución de la integración escolar.

En los principios fundamentales de la Ley Orgánica 2/2006, de 3 de mayo, de Educación, también se propone el proporcionar una educación de calidad y adaptada a las necesidades de cada persona, en todos los niveles de educación, que permita alcanzar el máximo desarrollo posible de sus capacidades, individuales y sociales, intelectuales, culturales y emocionales. Se garantiza una igualdad efectiva de oportunidades, prestando los

apoyos necesarios, tanto al alumnado que lo requiera como a los centros en los que estén escolarizados.

Para lograr este ambicioso objetivo "la combinación de calidad y equidad", es necesario que todos los componentes de la comunidad educativa colaboren, atendiendo a la diversidad del alumnado y contribuyendo de manera equitativa a los nuevos retos y las dificultades que esa diversidad genera.

La educación ha de transmitir y poner en práctica valores que favorezcan la libertad personal, la responsabilidad, la ciudadanía democrática, la solidaridad, la tolerancia, la igualdad, el respeto y la justicia, así como que ayuden a superar cualquier tipo de discriminación.

El sistema educativo ha de ser flexible para adecuar la educación a la diversidad de aptitudes, intereses, expectativas y necesidades del alumnado, así como a los cambios que experimentan el alumnado y la sociedad. Dicha flexibilidad y adaptación garantizarán el acceso, la permanencia y la progresión de los alumnos con necesidades educativas especiales en el sistema educativo.

Algunos de los fines del sistema educativo español, según esta ley, son el pleno desarrollo de la personalidad y de las capacidades de los alumnos; la educación en el respeto de los derechos y libertades fundamentales y en la igualdad de trato y no discriminación de las personas con discapacidad y el desarrollo de la capacidad de los alumnos para regular su propio aprendizaje, confiar en sus aptitudes y conocimientos.

El "alumno o alumna con necesidades educativas especiales", según esta Ley, *"es aquel que requiera, por un periodo de su escolarización o a lo largo de toda ella, determinados apoyos y atenciones educativas específicas derivadas de discapacidad o trastornos graves de conducta*".

Es, por tanto, responsabilidad de las Administraciones educativas que *"todo el alumnado alcance el máximo desarrollo personal, intelectual, social y emocional, así como los objetivos establecidos con carácter general en la Ley*".

Para hacer frente a esta responsabilidad, las Administraciones educativas dispondrán los medios necesarios. Algunos de estos medios son los que se describen en los apartados sucesivos. A todos ellos pueden y deben acudir los padres, madres y niños afectados por el SXF.

3. El diagnóstico y la intervención temprana

La edad en que se diagnostica el SXF es cada vez más adelantada, lo que favorece en gran medida la intervención temprana de los especialistas, permite una orientación en todos los aspectos fundamentales del desarrollo del niño y el inicio del trabajo en ellos. Por otra parte, se está en mejores condiciones de reorientar a la familia para que pueda reelaborar el choque emocional que le significa dicho diagnóstico y ponerse en camino en pos de la mayor normalización posible de la persona de su hijo afectado con el SXF.

El principal objetivo de esta intervención temprana, tal como se recoge en el Libro Blanco de la Atención Temprana, es que "*los niños que presentan alteración o trastorno en su desarrollo o tienen riesgo de padecerlos, reciban, siguiendo un modelo que considere los aspectos bio-psico-sociales, todo aquello que desde la vertiente preventiva y asistencial pueda potenciar su capacidad de desarrollo y de bienestar, posibilitando de la forma más completa su integración en el medio familias, escolar y social, así como su autonomía personal*".

4. La integración educativa

La integración educativa es un derecho de la familia y de su hijo afectado con el SXF. A la vez es un deber de toda la sociedad que se sustenta en un valor: la igualdad de oportunidades para todos.

La escolarización de los niños que presentan necesidades educativas especiales en centros ordinarios, introduciendo medidas que flexibilicen las distintas etapas educativas, asegura su no discriminación y la igualdad en el acceso y la permanencia en el sistema educativo.

En las últimas décadas, el sistema educativo español ha conseguido que sólo el 1% de los alumnos que presentan necesidades educativas especiales acudan a unidades o Centros de Educación Especial.

Los alumnos con necesidades educativas especiales se escolarizarán en centros que reúnan los recursos necesarios y permitan una atención especializada, con arreglo a los principios ya planteados de no discriminación y normalización educativa, y con la finalidad de conseguir su integración, máximo desarrollo de sus capacidades y de la autonomía personal.

Las modalidades de escolarización, en función de las características de los alumnos, son:

1. Integrados en grupos ordinarios.
   Esta modalidad implica la escolarización del alumno en el aula a jornada completa, salvo para recibir tratamientos específicos de compensación. Tendrá adaptación de los contenidos en función de sus dificultades transitorias o permanentes y contará con la ayuda del equipo de orientación, que realiza el refuerzo pedagógico.
2. En aulas especializadas en centros ordinarios.
   Los alumnos que presenten dificultades graves y continuadas para seguir el currículum común con adaptaciones, podrán ser atendidos a jornada completa en un centro ordinario, al cargo del maestro especialista e integrarse en algunas actividades con el resto de los alumnos del centro.
3. En escolarización combinada.
   Los alumnos que no pueden integrarse en centros ordinarios a tiempo completo y necesitan un currículum alternativo, programa diferente…, la integración se realiza entre un centro de educación especial y un centro ordinario.
4. En Centros de Educación Especial.
   Se propone esta modalidad de escolarización cuando se estime que el alumno requiere y requerirá a lo largo de su escolarización adaptaciones curriculares significativas en prácticamente todas las áreas del currículo o la provisión de medios personales y materiales poco comunes en los centros ordinarios, y cuando se prevea, además, que en estos centros su adaptación e integración social será reducida.

Los equipos psicopedagógicos establecen en cada caso, a partir del diagnóstico y de las evaluaciones, los planes de actuación en relación con las necesidades educativas de cada alumno, contando con los padres, con el equipo directivo y el de los profesores del centro.

Al comienzo de cada curso se establecen los objetivos para los alumnos con necesidades educativas especiales. Al finalizar el curso, el equipo de evaluación valora el grado de consecución de los objetivos establecidos al comienzo del mismo. Los resultados de dicha evaluación permitirán introducir las adaptaciones precisas en el plan de actuación, incluida la moda-

lidad de escolarización. De ser necesario, esta decisión podrá adoptarse durante el curso escolar.

El sistema educativo dispondrá los recursos necesarios para que los alumnos con necesidades educativas especiales, temporales o permanentes, puedan alcanzar los objetivos establecidos con carácter general para todos los alumnos; las Administraciones educativas les dotarán del apoyo preciso desde el momento de su escolarización o desde la detección de su necesidad y los centros docentes desarrollarán el currículo mediante programaciones didácticas, en las que se tienen en cuenta las necesidades y características de los alumnos.

La atención que reciban los alumnos que presenten el Síndrome X Frágil ha de ser mediante una respuesta educativa apropiada y adaptada.

En la etapa de la Educación Infantil la educación es individualizada y personalizada para ajustarse al ritmo de crecimiento, desarrollo y aprendizaje de cada niño. Excepcionalmente, puede autorizarse la flexibilización de la edad de inicio y finalización de la escolarización para estos alumnos en este nivel educativo.

En Educación Primaria los métodos se orientan a la integración de las distintas experiencias y aprendizajes de los alumnos y se adaptan a sus características personales. Cuando un alumno no ha alcanzado los objetivos establecidos, puede permanecer un año más en el mismo ciclo. Esta medida puede adoptarse una sola vez a lo largo de la Educación Primaria.

En los cursos primero y segundo de la Educación Secundaria Obligatoria, con la finalidad de facilitar que todos los alumnos alcancen los objetivos de la etapa, se establecerán medidas de refuerzo educativo, dirigidas a los alumnos que presenten dificultades generalizadas de aprendizaje, en los aspectos básicos e instrumentales del currículo.

Dentro de esta etapa se han establecido los Programas de Iniciación Profesional que son una alternativa orientada, primordialmente, a aquellos alumnos con dificultades en el proceso de formación escolar, de modo que quienes los cursen con aprovechamiento puedan conciliar cualificación profesional y competencias básicas de carácter general.

Al finalizar el segundo curso, el equipo de evaluación, con el asesoramiento del equipo de orientación, emitirá un informe, con el fin de orientar a las familias y a los alumnos en la elección de los Programas de Iniciación Profesional o de su futuro académico y profesional. Al finalizar

un Programa de Iniciación Profesional o el cuarto curso de la Educación Secundaria Obligatoria, se emitirá otro informe.

Excepcionalmente se podrá autorizar la permanencia en la Educación Secundaria Obligatoria hasta los 19 años a los alumnos escolarizados en aulas de educación especial en centros ordinarios, siempre que a juicio del equipo de evaluación puedan conseguir el título de Graduado en Educación Secundaria Obligatoria.

Las etapas de Bachillerato y Universidad son las que presentan un menor grado de flexibilidad y adaptación a los alumnos que presentan alguna necesidad educativa especial.

En el caso de los Ciclos Formativos de Grado Medio, el Sistema Educativo presenta los Programas de Garantía Social que adaptan los contenidos, los ritmos y la organización escolar a estos alumnos. Estos Programas de Garantía Social les darán paso, tras conseguir el Certificado y superar una prueba de acceso, a los Ciclos Formativos, primero de Grado Medio y una vez superado éste, al de Grado Superior.

Los alumnos escolarizados en Centros de Educación Especial durante 10 años cursarán la Educación Básica Obligatoria. El currículo toma como referente las capacidades establecidas en los objetivos del currículo de la Educación Primaria en todas sus áreas, pudiendo incluirse capacidades de otras etapas, según las necesidades de los alumnos.

En los últimos años se da importancia a las competencias vinculadas al desempeño profesional y a la inserción social.

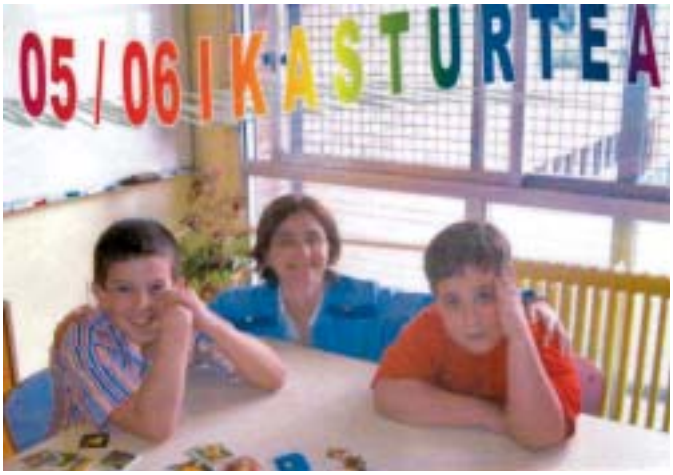
Superada esta primera etapa, pasarían a los programas de formación para la transición a la vida adulta, que están destinados a alumnos con 16 años y los objetivos de estos programas son el afianzar y desarrollar las capacidades del alumnado; fomentar su participación en todos aquellos contextos en los que se desenvuelve la vida adulta y el desarrollo de las actitudes laborales; promover los conocimientos instrumentales básicos para desarrollar su vida con el mayor bienestar posible.

Están organizados en un solo ciclo de dos años de duración, que puede ampliarse cuando el proceso educativo del alumno lo requiera o cuando las posibilidades laborales del entorno así lo aconsejen.

El límite de edad para permanecer escolarizado en un Centro de Educación Especial es de veintiún años.

Para concluir, con el fin de facilitar la integración social y laboral del alumnado con necesidades educativas especiales que no puedan conseguir los objetivos de la educación obligatoria, las Administraciones Públicas fomentarán ofertas formativas adaptadas a sus necesidades específicas.

Los niños con el SXF aprenden en su casa... y en la escuela



3. Terapias complementarias

Neysa Navarro
Presidenta de la APM
(Asociación de Profesionales de la Musicoterapia)

Es un hecho, hoy en día, que una gran cantidad de padres con hijos afectados con SXF recurran, en busca de ayuda y soluciones, a una variada gama de las llamadas Terapias Alternativas o Complementarias.

Debemos tener en cuenta que bajo esta genérica denominación conviven una multiplicidad de enfoques e intervenciones de muy variado origen y solidez científica. El que algunas de ellas se hayan difundido con mayor facilidad, no presupone necesariamente su credibilidad; en algunos casos podrían resultar contraproducentes según las afecciones o trastornos a los que se aplique y, más aún, según la persona.

De entre las que se manejan en nuestro país y en concreto con personas afectadas con el SXF, caben ser destacadas la danzaterapia, la equinoterapia y la musicoterapia.

Partiremos del hecho de que las Terapias Complementarias no son un elemento adaptable de la misma manera e igualmente beneficioso para cualquier persona afectada por el SXF en cualquier estadio evolutivo por el que transite. Así mismo, el terapeuta ha de conocer tanto las características diagnósticas del sujeto al que va destinada la terapia, como las limitaciones que pueda tener dicha terapia. También es conveniente señalar que, en ellas, el usuario no ha de buscar panaceas curativas, y que no resulta ético que el profesional favorezca estas falsas expectativas curativas en las familias con hijos afectados.

Definiremos las principales características de las tres terapias citadas, estableciendo cuáles son los objetivos generales que se pretenden alcanzar con cada una de ellas. Valoraremos el aporte complementario que, desde un abordaje interdisciplinario, realizan en favor del desarrollo integral de la personalidad de las personas afectadas por el SXF, así como su función coadyuvante a los esfuerzos educativos que desarrollan las familias y los centros educativos.

Somos conscientes de que ninguna terapia complementaria puede -ni pretendemos que así sea- sustituir la necesaria intervención farmacológica, cuando así lo juzgue el profesional competente, pero sí creemos que puede colaborar y potenciar los resultados esperados por la acción de la misma.

Señalamos que adoptamos el concepto de Terapias en sentido amplio, dado que persiguen mitigar, modificar, favorecer el reestablecimiento, generar descargas de tensión, desarrollar nuevas o supletorias funciones del organismo que están alteradas por diferentes etiologías; en el caso del SXF el origen es genético, por lo tanto se dirigen a trabajar sobre algunos o varios de los síntomas que lo caracterizan.

Asumiendo que la persona es una unidad orgánica y jerarquizada, y que está inserta en un medio socio-familiar, cuando se favorece una función, se mitiga una afección, se proporciona una vía de expresión que no existía, por ejemplo, se está beneficiando tanto a la persona afectada como a su entorno. Por lo que es razonable sostener que las terapias complementarias cumplen el papel de refuerzo de los otros enfoques terapéuticos y la medicina tradicional.

Mientras que con estos abordajes terapéuticos alternativos se apunte a desarrollar u optimizar las capacidades motoras, perceptivas, sociales, cognitivas, expresivas de la persona afectada, estaremos aproximándonos al objetivo deseado por todas las intervenciones, mejorar la calidad de vida de las personas afectadas y de sus familias.

Danzaterapia

Perteneciente al grupo de las psicoterapias a través de las artes, es el uso creativo del movimiento dentro de un marco terapéutico para favorecer la integración psicofísica del individuo a lo largo de un proceso.

Desde la época prehistórica el hombre ha utilizado la danza como medio de comunicación y expresión para afrontar sus miedos y sobreponerse a las adversidades e incomprensiones del entorno a través de rituales. El hombre, de forma instintiva, necesita moverse, gesticular, y relacionarse a través de su cuerpo. La danza es el vehículo innato de expresión del que se sirve la danzaterapia.

Cuando ampliamos nuestra capacidad de movimiento, ampliamos simultáneamente nuestro espacio vital, lo que repercute en un cambio en

nuestra manera de ser y de estar en el mundo.

Sería algo así como que un cuerpo flexible nos ayuda a tener una actitud flexible hacia uno mismo, los demás y la vida. El cuerpo y la mente están en constante interacción.

La aplicación de la danza en el marco de una relación terapéutica con personas afectadas con el SXF nos permite trabajar objetivos tales como:

- Tomar conciencia del propio esquema corporal.
- Ampliar las posibilidades de movimiento.
- Favorecer el reconocimiento de las propias emociones y aprender a expresarlas.
- Favorecer la autoestima.
- Promover la creatividad.
- Favorecer la autonomía.
- Favorecer la relación con el entorno tanto físico como personal.
- Aumentar la capacidad de atención, comprensión espacial, la memoria.
- Fomentar la coordinación motriz, la agilidad.
- Ayudar a controlar los impulsos.
- Favorecer la relación grupal en el caso de sesiones grupales.

Equinoterapia

La equinoterapia es una modalidad de tratamiento bio - psico - social, que aprovecha los movimientos naturales del caballo para estimular al jinete. Dentro de un abordaje multidisciplinario, donde participan profesionales de las áreas de la salud, educación (psico-educación) y equitación, buscan el desarrollo de personas discapacitadas y/o con necesidades especiales, con el propósito de conseguir, gracias al vínculo constante con el animal, mejoras físicas y de a nivel motriz, cognitivo, de comunicación y personalidad.

Se compone de tres programas de rehabilitación y su aplicación depende de la patología del usuario, de los objetivos que se quieran trabajar y conseguir con cada participante, y de sus características individuales:

- Equitación educacional o psico-educacional, a partir de la cual el jinete puede transferir las conductas logradas al conducir y dominar al caballo a otras áreas de su vida, favoreciendo su adaptación social.

Esta intervención ha de estar conducida por un trabajador social o psicólogo.

- Hipoterapia o rehabilitación física, se favorece con ella las destrezas y habilidades psicomotoras del jinete y requiere de la intervención de un fisioterapeuta.
- Equitación con finalidad terapéutica, teniendo en cuenta el diagnóstico de las posibilidades y la educabilidad de la persona con discapacidad, dato este que proviene de la intervención interdisciplinaria de otros profesionales, se basa en los principios de normalización, integración e individuación y procura la adquisición de nuevas conductas o la modificación de otras improductivas para que luego puedan ser transferidas a la vida cotidiana.

Los principios que sustentan la aplicación a personas afectadas con el SXF de esta herramienta terapéutica son:

- Transmisión de los impulsos rítmicos del dorso del caballo al jinete: estos impulsos rítmicos se trasmiten directamente al cinturón pélvico del usuario, al igual que a su columna vertebral y a sus miembros inferiores. Los movimientos del andar del caballo, que al paso trasmiten de 90 a 100 impulsos por minuto al jinete, favorecen la búsqueda y el desarrollo del equilibrio y el enderezamiento del tronco, dado que para ello éste debe coordinar tronco y cabeza. Producen además distensión de los ligamentos pélvicos y de los músculos aductores (aproximadores) de la extremidad inferior.
- Transmisión térmica corporal del caballo al jinete: debido a que el caballo genera mayor temperatura que la del ser humano (llega hasta los 38,8°), el organismo del jinete se beneficia de esa irradiación térmica positiva, produciéndole relajación y distensión en la musculatura espástica, que por lo general se presenta rígida.
- La similitud del andar multidimensional del caballo con la locomoción humana: se produce una estimulación física y necrológica del jinete debido a esta similitud entre el andar del caballo y el del ser humano.

La terapia ecuestre constituye una alternativa de tratamiento muy beneficiosa para personas de todas las edades, debido a su significativo valor lúdico y a que se desarrolla al aire libre y en contacto con la naturaleza. Es una

actividad en franco desarrollo en España, donde ya existen muchos centros homologados por la Federación Hípica Internacional.

Musicoterapia

"El viaje más largo comenzó con un paso" (Proverbio chino)

¿Qué es musicoterapia?

Podemos definir musicoterapia como (Campo del, 1997): "la aplicación científica del sonido, la música y el movimiento a través del entrenamiento de la escucha y la ejecución instrumental sonora, integrando así lo cognitivo, lo afectivo y lo motriz, desarrollando la conciencia y potenciando el proceso creativo.

Así, podemos:

- Facilitar la comunicación
- Promover la expresión individual
- Favorecer la integración social y grupal."

La musicoterapia es un proceso interpersonal en donde se utilizan las experiencias musicales para mejorar, mantener o restaurar el bienestar del cliente (Bruscia, 1987). Un proceso en el que paciente y terapeuta esta blecen un vínculo a través de la música (Bowlby, 1986).

¿Qué es la música?

La música y las emociones están íntimamente relacionadas. Pero más que eso la música es un lenguaje. Permite que un sujeto comunique sus pensamientos y sentimientos a través de un código diferente al lenguaje verbal. Tal es el caso de los músicos compositores que ha habido a lo largo de la historia. También permite que el interlocutor, en este caso aquél que escucha en primer término, elabore fantasías en torno a aquello que el otro le comunica. Esto en muchas ocasiones se mezcla con la personalidad del sujeto y su historia sonora, así como con su cultura musical.

La música también nos aporta alivio y liberación de tensiones a través de la escucha de determinados sonidos o fragmentos musicales o a la hora de tocar un instrumento. Nos permite expresarnos sin necesidad de emplear las palabras. Nos permite expresar lo que no podemos decir con palabras, conectando, de esta forma, con nuestros sentimientos inconscientes (Schafer, 1969).

La música está compuesta de sonidos, ritmos, melodías. Es un lenguaje abstracto. Es personal y emocional. Está en continua creación. Podemos intentar hacer que sea lo más objetivo posible pero siempre irá unido a la vivencia subjetiva del individuo, por eso en musicoterapia hablamos de música siempre en relación con el ser humano (Campo del, 1997).

La música puede hacer que personalidades distintas participen de una experiencia común. Podemos permanecer como sujetos pasivos que permitimos que la música entre en nosotros, pero en ese preciso momento nos convertimos en seres activos que vivencian una experiencia.

La capacidad que tiene de hacernos sentir nos pone en actitud de participar de algo, lo que nos lleva a construir significados y a querer expresarlos.

La expresión de experiencias musicales podemos realizarla a través de ese mismo lenguaje pero, ¿qué ocurre con todos aquellos que no son músicos?

¿Hay que saber música para poder expresarse musicalmente? (Fernández, 2000). Todos y cada uno de nosotros somos instrumentos musicales. Nuestro cuerpo suena y resuena, pudiéndose convertir en una orquesta de percusión sin necesidad de partituras que ronden nuestra cabeza. Nuestra voz es nuestro instrumento musical más preciado. Crear con los elementos que el lenguaje musical nos permite es construir imágenes, fantasías, diálogos y emociones que no necesitan de ninguna teoría previa y que cuando se hacen en grupo permiten disfrutar de la experiencia común y del crecimiento personal.

La música es pues un vehículo de expresión, proveedor de emociones, comunicación, recuerdo, fantasía. Es estética y diversión y facilita la socialización y la respuesta física (Campo del, 1997). La expresión musical y sus relaciones actúan así como fuerzas dinámicas de cambio.

Objetivos de la musicoterapia

La musicoterapia utiliza la música como elemento de cambio terapéutico para conseguir en el paciente un estado de mejora y favorecer su bienestar. Constituye un proceso en el que cada sujeto tendrá que ser un músico activo que se comunica con experiencias sonoras a las que, con ayuda del musicoterapeuta, dotará de significado.

La musicoterapia pretende acercar canales de comunicación y expresión a todas las personas. El proceso musicoterapéutico se produce cuando la música y el sonido se utilizan como agentes de intercambio para establecer una relación terapéutica que posibilita el crecimiento y el desarrollo de la persona (Benenzon y cols., 1997).

La musicoterapia en general tiene como objetivos:

- Favorecer la comunicación,
- Mejorar las relaciones interpersonales,
- Desarrollar el conocimiento de uno mismo,
- Desarrollar la capacidad de autoexpresión.

Musicoterapia en SXF

El planteamiento del proceso musicoterapéutico en niños con SXF suele consistir en 4 sesiones iniciales de valoración que permiten observar las necesidades reales y elaborar objetivos a trabajar en sesiones individuales semanales de unos 45'.

Tras las sesiones de valoración, se plantea el desarrollo del proceso terapéutico a lo largo de un número determinado de sesiones estimado por el terapeuta. El terapeuta supervisará sus sesiones (con un supervisor musicoterapeuta) durante todo el proceso, con el fin de evaluar el cumplimien-

to de los objetivos y si éstos son acordes con las necesidades de la persona.

En el caso de personas con Síndrome X Frágil, partiendo de lo que la persona es capaz de hacer y de mejorar y basándonos en lo señalado anteriormente, los objetivos musicoterapéuticos fundamentales podrían enfocarse hacia (Nordoff y Robbins, 1983):

- Mejorar habilidades de comunicación: desarrollo del lenguaje expresivo y receptivo a partir del trabajo con, por ejemplo, canciones conocidas.
- Mejorar la conducta social y emocional a través de la improvisación individual y grupal.
- Mejorar habilidades físicas simples y complejas con el manejo de instrumentos musicales, (entendiendo como habilidades físicas tanto las de motricidad fina como gruesa).
- Mejorar habilidades básicas de atención y memoria.
- Favorecer el uso y disfrute del tiempo libre.

Nos centraremos siempre en estimular las capacidades existentes, ya sean de movimiento, rítmica, percepción sensorial, emisión vocal, reacción ante el estímulo afectivo.

Finalmente, no nos queda más que reseñar que el abordaje interdisciplinar de éste y otros tipos de trastornos se plantea hoy en día como un pilar fundamental del tratamiento. Dejar espacio a terapias alternativas, como pueda ser la musicoterapia, que complementen la acción propia de otras intervenciones terapéuticas, abre nuevos caminos en el abordaje de síndromes como el SXF, y en el enfoque del proceso hacia la mejora de la calidad de vida.

4. La vida adulta: el trabajo y el ocio

Javier Albor
Confederación Española de Organizaciones en favor de las Personas con Discapacidad Intelectual (FEAPS)

Cuando nace un niño, y se le diagnostica de Síndrome X Frágil (SXF), en los padres se desencadena todo un lógico conjunto de incógnitas, tanto sobre el futuro más inmediato como sobre el más lejano.

Uno de esos grandes desafíos es la búsqueda de respuestas satisfactorias a preguntas como las siguientes: qué será de mi hijo cuando los padres faltemos, cómo se valdrá mi hijo en un futuro, qué será de él cuando sea mayor, qué apoyos tendrá; en definitiva, dónde y de qué vivirá.

Este capítulo trata precisamente de eso: de orientar, fundamentalmente a los padres, a encontrar respuestas a esos interrogantes. Aportando claves que ayuden a entender el futuro de su hijo con SXF; y, entendiéndolo, hacer que ellos mismos y su entorno más cercano jueguen un papel facilitador de la transición al mundo adulto por parte de los jóvenes con este síndrome.

Por obvio que parezca, quizá lo primero que convenga recordar es que, con o sin SXF, cualquier hijo es fuente de incertidumbres y desasosiegos, o que todo padre quiere para cualquiera de sus hijos el mejor de los futuros posibles, y desearía tener certezas sobre ese futuro. Por tanto, parece pertinente aplicar un cierto principio recto de normalización a las incógnitas que cualquiera de los hijos genera.

Por lo mismo, es de sentido común pensar que no debemos dejar de lado el SXF y las discapacidades y disfuncionalidades asociadas. Sería ridículo pensar que las incertidumbres sobre la vida adulta de los hijos son las mismas en uno o en otro caso, con o sin síndrome.

Finalmente, matizando aún más, cabría decir que la mezcla de ambas cosas, normalización de las expectativas y reconocimiento de la discapacidad, da como resultado que se tomen las decisiones más adecuadas para que el niño con SXF adquiera los recursos, las habilidades, los valores y, en

definitiva, la madurez adecuada para que pueda aspirar y alcanzar las metas que se proponga.

En este camino, las personas con SXF necesitarán apoyos específicos para desarrollar al máximo sus habilidades y poder transitar satisfactoriamente a la vida adulta, pero de eso debemos ser, sin dramatismos, siempre conscientes; por lo mismo, en el estadio adulto, la persona con discapacidad intelectual seguirá necesitando apoyos especializados que le permitan llevar una vida buena, como la de cualquier otro ciudadano.

Y es esperanzador saber que hoy esos apoyos existen, que hay legislación, tecnología, herramientas, métodos, organizaciones y personas expertas que permiten pensar que la vida adulta de las personas con discapacidad intelectual va a ser mucho mejor de la que inicialmente podríamos pensar.

La vida adulta

Se trata, por tanto, de ayudar a la persona con SXF a ser adulto, o lo que es lo mismo, a que sea capaz de materializar su proyecto de vida. ¿Pero qué es ser adulto?

Quizá lo entendamos mejor si respondemos por descarte, esto es: fijándonos en lo que significa no ser adulto, o lo que es lo mismo, ser un niño o ser un joven.

Una de las principales características o rasgos es la dependencia económica; en la sociedad en la que vivimos el patrón para el acceso a la casi totalidad de los bienes y servicios necesarios pasa por tener recursos financieros propios suficientes, que es la base de la capacidad de elección.

Ser adulto significa tener estos recursos; "las economías domésticas" del niño y del joven dependen precisamente del gesto graciable del adulto, que es el que tiene el recurso, lo más que se les permite es "administrar una paga", o lo que es lo mismo ensayar comportamientos de decisión de compra y por tanto aprender a manejar el recurso financiero.

Pero, en nuestra sociedad, para poder alcanzar la independencia económica sólo caben dos caminos: uno muy minoritario, el azar o el golpe de suerte (herencias, loterías, etc.), otro, el mayoritario: el esfuerzo, el trabajo, el desarrollar una actividad y recibir por ella una contraprestación económica, que es la base de los recursos financieros anteriores.

Así, ser adulto es dar cuenta de la famosa sentencia bíblica del "ganarás el pan con el sudor de tu frente"; en otras palabras, significa trabajar o estar en suficiente disposición de hacerlo. Ni los niños ni los jóvenes "se ganan el pan con el sudor de su frente", si bien tanto la infancia como la juventud son dos estadios de preparación para el trabajo, son etapas de formación, de elección del futuro profesional, de preparación para la vida adulta.

Y precisamente sobre el trabajo suele pivotar otro rasgo definitorio del ser adulto: la posibilidad de tener un hogar propio, o el de fundar una familia.

La emancipación del hogar familiar supone, en muchos casos, el tránsito definitivo de la juventud a la adultez, que es el prolegómeno para repetir el ciclo de la vida biológica y social, el ser a su vez padre o madre.

De ahí la importancia que las cuestiones del empleo cobran cuando tratamos de referirnos al mundo adulto y, en especial, al tránsito hacia el estadio adulto de las personas con discapacidad intelectual.

Y no sólo por sus repercusiones en el proyecto de vida, también porque desarrollar una actividad profesional, sea la que sea, desde la más manual a la más intelectual, tiene también el valor de realizar contribuciones significativas para un tercero, y para la sociedad en su conjunto.

Desarrollar una actividad implica también transformar el entorno, crear objetos y bienes para otros; por tanto, desde cierta perspectiva colaborativa, supone contribuir solidariamente al confort de los demás, a la riqueza de la sociedad en la que se vive.

En definitiva, podríamos decir que ser adulto implicaría ser consciente de que se está desplegando y alcanzando el proyecto de vida forjado en la infancia y en la juventud.

La vida adulta y las personas con discapacidad intelectual: el derecho al trabajo

Así entendido, es evidente que los padres tengan dificultades para concebir que sus hijos con SXF puedan vivir una vida plenamente adulta, porque la presencia de dificultades en determinadas habilidades y la evidencia de que ya desde la infancia se tiene un funcionamiento intelectual significativamente inferior a la media llevarán a pensar en los peores augurios.

Porque, desde el principio rector de la normalización de las expectativas que se tienen con el hijo, mucho antes de plantearnos si puede o no puede trabajar, tal vez deberíamos pararnos a pensar si la persona con SXF tiene o no la obligación moral de trabajar; otra cuestión, que más adelante veremos, es la de los apoyos y recursos que necesite para hacerlo adecuadamente y con dignidad.

Porque si convenimos en que un rasgo de una vida adulta significativa es la de contribuir al desarrollo de la sociedad, y al propio desarrollo de la persona, llevando a cabo, entre otras cosas, una actividad productiva y transformadora, por la cual y en contraprestación se recibe alguna determinada retribución, entonces renunciar de partida a esta obligación en base a la severidad de la discapacidad, o a la dificultad de contar con los apoyos necesarios, es renunciar a que la persona con discapacidad intelectual alcance el estatus que le correspondería cuando llega a su edad adulta, la biológica o la legal o ambas a la vez.

De ahí que la cuestión central no sea sólo si nuestro hijo puede o no puede trabajar sino, previamente, si su núcleo familiar y comunitario más cercano, y él mismo, tienen la ambición de defender que la obligación de desarrollar una actividad productiva es un derecho inherente a todo adulto, reconocido constitucionalmente y, por tanto, irrenunciable en cuanto tal, se tenga o no discapacidad intelectual, sea cual sea la severidad de la misma.

Desde la esfera de los derechos debemos decir que las personas con SXF que nacen en los albores del siglo XXI serán más afortunados que los que vinieron al mundo a lo largo del siglo XX.

Éstos recogerán el fruto de la semilla de un movimiento asociativo, el de las familias de las personas con discapacidad intelectual, que desde mediados del siglo pasado han llevado a cabo una ingente actividad para que los poderes públicos y las diferentes administraciones pusiesen los recursos y mecanismos necesarios para dar respuesta a las específicas necesidades de la discapacidad intelectual, creando y desarrollando al mismo tiempo todo un tejido asociativo propio que se ha ido ocupando de ensayar y aplicar metodologías, y de crear centros y recursos que ora facilitan los apoyos específicos que necesitan las personas con discapacidad intelectual, ora sirven de puente para facilitar la inclusión de las personas en su comunidad respetando sus intereses y voluntades.

Con ello se quiere decir que las familias y las personas con SXF no se encuentran solas en la reivindicación de su derecho al trabajo, y en la mate-

rialización de este derecho. Adelantemos que más del ochenta por ciento de las organizaciones que facilitan empleo a las personas con discapacidad intelectual están creadas por asociaciones de familiares de personas con discapacidad intelectual, si bien también es verdad que aún queda mucho por hacer y que aún hay excesivas personas con esta discapacidad que no encuentran acomodo en el mercado de trabajo. Plantearse formar parte de una asociación, en la que junto con otras familias compartir los mismos retos, sin duda es un primer camino para avanzar en la consecución de una mejor vida para cada una de las personas con discapacidad intelectual.

Pero sería injusto no reconocer que las familias también encuentran hoy en día un espectro de solidaridad social que cada vez va a más, y que a la par facilita un mejor marco de comprensión ante las inhabilidades de la persona con discapacidad intelectual y de reconocimiento de sus derechos de ciudadanía.

La democracia implica el reconocimiento y la aceptación de la diferencia; en la medida en que se va ahondando en un sistema democrático la asunción de la diversidad, de la existencia de personas que desde una posible "no normalidad" aportan otros puntos de vista y que, en definitiva, suponen un enriquecimiento cultural, están permitiendo que las personas adultas con discapacidad intelectual alcancen en el ámbito del empleo, y también en el del ocio, una visibilidad que en otros tiempos no tan lejanos sería imposible de pensar. Hoy ya casi nadie se extraña de ver, pongamos, a un jardinero con discapacidad intelectual o de verle, en su tiempo de ocio, en un centro comercial.

Desde el punto de vista normativo, la Ley de Integración Social de los Minusválidos (LISMI) del año 1982, y sus desarrollos posteriores, supuso el marco desde el que sin duda fue posible todo ello, y facilitó la existencia de múltiples instrumentos de integración de las personas con discapacidad en el mundo laboral.

Recursos existentes

Sería prolijo describir las múltiples y variadas experiencias que, antes y sobre todo después desde la aparición de la LISMI, se han puesto en marcha con el fin de facilitar dispositivos de empleo, y de facilitar herramien-

tas para la búsqueda del trabajo más adecuado a las capacidades, actitudes y vocaciones de las personas con discapacidad intelectual.

Siguiendo un teórico itinerario que iría desde la elección y preparación para desempeñar una profesión, hasta las diferentes modalidades organizativas de empleo a disposición de la persona con discapacidad intelectual, pasando por las agencias especializadas o no que apoyan en la búsqueda del empleo, nos encontraríamos en primer lugar con los apoyos educativos dirigidos a colectivos con necesidades educativas especiales y, por tanto y entre ellos, las personas con Síndrome X Frágil.

En efecto, los jóvenes con SXF, como el resto de jóvenes, se encuentran al finalizar la educación secundaria obligatoria con el dilema de tener que encauzar su futuro profesional.

El sistema educativo español prevé así que los alumnos con necesidades educativas especiales puedan optar entre ciclos formativos de transición a la vida adulta o ciclos formativos de formación profesional bajo la modalidad de garantía social; en la práctica, ambas alternativas suponen que los jóvenes con discapacidad intelectual orientan su futuro profesional aprendiendo actividades u oficios que les servirán para su posterior encaje en el mundo adulto. La elección de uno u otro camino depende de múltiples factores en el que la severidad de la discapacidad sólo es uno más.

Finalizada esta etapa es el momento en el que la persona con SXF, con la ayuda de su entorno familiar y con el asesoramiento de los equipos orientadores y de las agencias de empleo, debe decidir desde qué dispositivo de empleo inicia su camino de contribución a los demás y de búsqueda de la mayor independencia posible y de posibilidad de disponer de recursos propios.

Decíamos que existen diferentes dispositivos para las personas con Síndrome X Frágil en los que desempeñar una actividad profesional y contribuir con ello al desarrollo propio y social. Actualmente la elección de unos u otros no obedece sólo a la lógica de la oferta y la demanda del mercado de trabajo, existen otros componentes que tienen que ver con el ambiente y el grupo de trabajo que también pesan en la elección de uno o de otro.

La legislación actual contempla las figuras de Centros Ocupacionales (C.O.) y de Centros Especiales de Empleo (C.E.E.) como los dispositivos organizativos específicos y especializados para personas con discapacidad.

La mayoría de las asociaciones de familias de personas con discapacidad intelectual tienen algún C.O.; también múltiples corporaciones locales han puesto en marcha este tipo de dispositivos; en el Centro Ocupacional la persona con SXF llevará a cabo actividades que le permitirán ir adquiriendo la práctica de un oficio o las habilidades necesarias para el desenvolvimiento autónomo en la vida diaria. Al no tratarse de una actividad propiamente laboral no existe una contraprestación salarial, si bien se debe significar que la ley permite que los productos creados en el C.O. se puedan comercializar, lo cual, amén de dar sentido a la propia actividad realizada, suele conllevar algún tipo de gratificación para los aprendices; por lo demás suele ser la Administración quien sostiene económicamente, vía concierto o subvención, al C.O. Es importante caer en la cuenta en que en el C.O. todos los aprendices serán habitualmente personas con discapacidad intelectual.

El Centro Especial de Empleo es otro dispositivo en el que legalmente entre el 70% y el 100% de la plantilla deben tener algún tipo de discapacidad; en la práctica suele estar cercano al 85% en la mayoría de ellos; por tanto en el C.E.E. la persona con Síndrome X Frágil se puede encontrar con que la inmensa mayoría de sus compañeros tienen también discapacidad. A diferencia del C.O., el C.E.E. es ya una empresa, en la que la persona con Síndrome X Frágil tendrá un contrato, estará dado de alta en la Seguridad Social y como contraprestación recibirá un salario, tendrá una nómina. En él existen unidades de apoyo que facilitan el ajuste psicosocial de la persona al puesto de trabajo y el ajuste de las herramientas y útiles del puesto a la persona con discapacidad intelectual.

La diferencia con el C.O. es evidente; aunque el C.E.E. tiene toda una serie de subvenciones y apoyos financieros que tratan de reducir la posible menor productividad originada en la discapacidad de sus trabajadores, lo cierto es que la viabilidad del proyecto empresarial pasa por su capacidad para competir con otras empresas del mismo sector de actividad, tengan o no, éstas últimas, trabajadores con discapacidad.

La mayoría de los C.E.E. existentes en España desarrollan actividades en los que la discapacidad intelectual no debe ser un hándicap; es frecuente encontrar C.E.E. de manipulados y de jardinería, pero también los hay en el sector auxiliar de la automoción, en el de la limpieza o en el de la restauración, por poner ejemplos equidistantes. Existen C.E.E. creados por

particulares o por sociedades anónimas, aunque la inmensa mayoría de ellos, como ya se ha dicho, son sociedades sin ánimo de lucro creadas por asociaciones de familias que reinvierten los beneficios, cuando existen, en ampliación o mejora de la actividad empresarial.

Además de los C.O. y de los C.E.E., existe una tercera modalidad de "ambiente organizativo" para las personas con discapacidad: son los enclaves o las brigadas de trabajo, que normalmente están bajo la dirección del C.E.E., aunque es posible encontrar alguna experiencia fomentada desde las propias empresas. Se trata de la creación de una célula de trabajo formado por personas con discapacidad intelectual que se ocupan de llevar a cabo algún proceso específico de la cadena de producción (por ejemplo el etiquetado o el embalaje de los productos) en la propia empresa; de esta forma se dirá que este grupo está "enclavado" en la empresa, trabaja autónomamente, pero el grupo de personas con discapacidad intelectual tienen más posibilidades de tener contacto con trabajadores sin discapacidad intelectual.

Una cuarta modalidad, cada vez más fomentada desde el propio tejido asociativo, es el denominado empleo con apoyo formal individualizado; en este caso la persona con Síndrome X Frágil estaría ocupando un puesto de trabajo cualquiera en cualquier empresa, con un "ambiente de trabajo" en el que la existencia de compañeros con o sin discapacidad intelectual sería fruto del azar. Se denomina con apoyo porque el trabajador con discapacidad no está solo, está supervisado por técnicos especializados que inicialmente le acompañan y le apoyan durante su jornada laboral a fin de garantizar el éxito en la ejecución de los requerimientos del puesto; en otras ocasiones, se pacta que otro trabajador de la empresa o el departamento supervisen la actividad y le apoyen en la superación de sus dificultades relacionadas con la discapacidad intelectual, etc...

Por último, una quinta modalidad sería el empleo sin apoyo formal individualizado, bien en la función pública, bien en el sector privado; existen plazas de reserva en la función pública para personas con discapacidad y cada vez se fomentan más cupos específicos para personas con discapacidad intelectual; del mismo modo, todos conocemos casos de personas con discapacidad intelectual que como cualquier otra encuentra y consolida un empleo a partir de apoyos de familiares o de amigos y vecinos o por las oficinas de empleo.

Para finalizar este apartado de recursos, es orientativo saber que en España existen agencias de colocación y bolsas de empleo específicamente orientadas a las personas con discapacidad intelectual, en muchas asociaciones de familiares, o en general especializadas en la discapacidad, y todas ellas asesoran sobre el tránsito hacia el empleo y ayudan a encontrar la modalidad que más se adecua al proyecto de vida de cada cual; en el propio Instituto Nacional de Empleo hay un registro específico para personas con discapacidad.

La importancia del trabajo para el SXF

Disfrutando del ocio

Mucho de lo dicho hasta ahora referido al empleo es conceptualmente válido si nos vamos al territorio del ocio; no es necesario decir que en la medida en que ofrezcamos espacio de ocio y tiempo libre normalizado y acorde a sus anhelos y necesidades estamos mejorando la calida de vida de las personas con discapacidad intelectual.

Con frecuencia nos encontramos a muchas personas con discapacidad intelectual que tienen barreras sociales para poder disfrutar de su tiempo libre, bien por falta de apoyos especializados, bien por miedos o prejuicios de las propias familias, bien por los condicionantes de la propia discapacidad.

Como el empleo, el ocio es una dimensión básica del adulto, a la que no se puede renunciar amparándose en las consecuencias del SXF o, en general, en la discapacidad intelectual.

Es frecuente que en todas las asociaciones de familias de personas con discapacidad intelectual existan clubes de ocio o de deporte que facilitan el identificar las aficiones individuales y el disfrutar del tiempo de esparcimiento.

Debemos pensar, no obstante, que la persona con SXF tiene el derecho a utilizar los espacios comunitarios, públicos o privados, que en general todos utilizamos; así los clubes de ocio tienen sentido en la medida en que, en base a profesionales y con el apoyo de un grupo importante de voluntarios, facilitan el que la persona con discapacidad intelectual utilice los recursos existentes en su comunidad; sólo excepcionalmente se optará por locales propios para personas con discapacidad intelectual.

Las actividades deportivas adquieren especial importancia en la esfera del ocio; es importante que el deporte no se realice para otro fin que no sea el del disfrute, el de realizar actividades físicas placenteras, elegidas libremente, sin que en éste se busque finalidades terapéuticas o rehabilitadoras.

Es verdad que la mayoría de las personas con SXF tendrán muchas dificultades para practicar sus aficiones deportivas sin algún tiempo de adaptación (bien de las normas del deporte que se trate, bien de los materiales, etc.), de ahí que existan clubes, ligas, y estructuras organizativas, por ejemplo Special Olympics, pensadas para que las personas con discapacidad intelectual puedan disfrutar del deporte y del conjunto de beneficios que conlleva su práctica.

Plan individualizado

Pensamos, no obstante, que lo importante, como en la mayoría de las cosas, es la forma de afrontar los asuntos, en este caso el de la transición a la vida adulta de las personas con discapacidad intelectual.

En materia de formación, y en materia de empleo, y en general en las dimensiones más importantes de la vida humana, se han identificado ya el sistema de apoyos que facilitan el disfrutar de una adecuada calidad de vida; todos ellos deben darse con la intención de contribuir al desarrollo de la persona, a sus derechos en tanto tal ser humano y en cuanto ciudadano, sin que la discapacidad sea una limitación o una justificación para no hacerlo.

De este modo, ya desde edades tempranas, lo importante es que la familia sea activa en el reconocimiento de tales derechos de la persona con SXF; sin derrotismos y sin excesivos optimismos, para tratar, junto con ella, de que su hijo vaya descubriendo los condicionantes de su discapacidad, pero también sus anhelos como persona y su posibilidad de desarrollarse, aprender así a darse cuenta de que tiene sentido pensar en clave de futuro, de que éste es posible.

El contar con un plan individualizado se revela así como una parte esencial que permitirá, más adelante, realizar un afortunado tránsito a la vida adulta y, ya en ella, ser capaz de avanzar en las metas que cada cual se haya propuesto.

No hay peor cosa que vivir el SXF en soledad y aislamiento, sería injusto para la persona con discapacidad intelectual, y no sería la mejor decisión que pueda tomar la familia.

La familia, los amigos, las asociaciones de padres, la comunidad, los educadores, los profesionales sociosanitarios y, en general, el entorno social se debe constituir así en la red solidaria de soporte a la persona con SXF, que facilita el que finalmente ésta, como cualquier otra con o sin discapacidad, sienta que también hace contribuciones significativas a la comunidad.

Niños con el SXF, jugando... como cualquier otro niño

5. Necesidades de las familias

Eduardo V. Brignani Pérez
Psicólogo Asesor de la Asociación Catalana del Síndrome X Frágil
Barcelona

A) LOS PADRES

A modo de aclaración:

Las formulaciones que sirven de estructura temática de este capítulo las he recogido de las vivencias que a lo largo de los últimos nueve años he tenido en mi contacto profesional, como coordinador de los Grupos de Ayuda y en psicoterapias de apoyo realizadas a familias con hijos afectados con el Síndrome X Frágil (SXF).

La ideas que aquí expongo no responden a ningún orden lógico, ni tampoco agotan esta temática; sólo pretenden ser una línea de reflexión que ayuden al lector a entender más y mejor la realidad y las necesidades de la familia con hijos afectados de SXF, y para éstas un humilde aporte que les ayude a encontrar o mejorar su bienestar emocional y aumentar su calidad de vida.

1. "¿...por qué no me creyó el pediatra?"

Un hijo que nace es heredero de los sueños y expectativas de sus padres. Con su nacimiento padre y madre experimentan que sus vidas se prolongan en este pequeño y tierno ser.

Ellos esperan todo de este bebé. Saben que deben crear las condiciones físicas, educativas y afectivo-emocionales favorables para que se manifieste evolutivamente el patrón genético con que la sabia naturaleza lo ha dotado. Saben que las características evolutivas del niño se irán desplegando natural y armoniosamente.

Pero, ¿y cuando este natural desarrollo queda detenido en el tiempo? ¿Qué pasa cuando no se manifiestan las conductas evolutivas esperadas?

Saltan las alarmas. Sobre todo, es la madre quien, guiada por su *sexto sentido*, comienza a hacerse preguntas.

Y es ella quien, por lo general, se anima a verbalizar sus dudas y temores; el padre, a veces por no saber cómo actuar mejor y otras por el miedo que le generan tales sospechas, en lugar de escuchar, contener y dar lugar a que manifieste esos temores, les quita credibilidad. Son las primeras polarizaciones que, en muchas parejas, se darán a lo largo de mucho tiempo. Uno no ve lo que para el otro es evidente. Uno remarca la preocupación porque ve fallas en la evolución del hijo y el otro las niega y reclama calma, paciencia.

A pesar de esas diferencias, en la mayoría de los casos los padres comienzan a transitar por un sendero plagado de preguntas sin respuestas. Establecen comparaciones con la evolución de los hijos de familiares o de amigos y saltan a la vista las diferencias.

Antes o después, los padres trasladan dudas y ansiedades al pediatra. Lamentablemente, cuando el facultativo no da credibilidad a lo que los padres manifiestan, desacredita las preocupaciones de los padres y les trata de calmar invocando a la sabia naturaleza que con el tiempo se encargará de poner todo en su sano sitio.

Al saberse desautorizados sobre lo que sospechan de su hijo, arrinconan las dudas y dejan que el tiempo pase. Pero lo que no pasa es la causalidad de la falta de evolución del hijo. Se cuestionan acerca de cómo han desempeñado su función de padres, de si se han hecho bien o no las cosas, si le han dado bastante amor o la suficiente estimulación temprana.

No saben con precisión qué tiene su hijo, pero la certeza de que no evoluciona normalmente crece en ellos.

La necesidad de encontrar una respuesta confiable acerca de lo que ven en su hijo y a la vez de calmar temores y ansiedades es el acicate que les hace buscar otras respuestas. Así inician una larga andadura por las consultas de diferentes especialistas, hasta que dan con uno que, conociendo la sintomatología y escuchando comprensivamente las sospechas que experimentan, solicita un análisis citogenético o cromosómico y ADN.

Este médico les dirá con nombre y apellido la enfermedad que tiene el hijo. Entonces escucharán un diagnóstico cierto y sentirán un alivio. Ya no deambularán más buscando panaceas. Ahora saben a qué atenerse y ante qué limitaciones deben luchar.

Pero por otra parte, han recibido un diagnóstico irrevocable, definitivo: debilidad mental de origen genético, llamado Síndrome X Frágil.

Con ese diagnóstico, irrumpe un cataclismo en sus vidas. Aunque para ellos no deja de ser una corroboración, están frente a algo concreto. El estado de indefinición anterior siempre dejaba la puerta abierta a algo transitorio o curable; esto es irreversible.

Es el principio y el fin. A partir de aquí, cesan las antiguas preguntas pero surgen otras nuevas aunque más precisas. Ahora hay una tarea por delante.

(Según nuestra experiencia, esto que aquí se describe breve y genéricamente ha sucedido casi en la totalidad de los casos diagnosticados).

2. *"¡No puedo aceptar la discapacidad de mi hijo!"*

A partir del diagnóstico de tener un hijo afectado con SXF, los padres deben vivir con esta innegable realidad toda su vida. De allí que la aceptación es la base y el motor para poder reorganizar sus propias vidas e iniciar un proceso de rehabilitación y desarrollo de este hijo. Pero ¿es posible aceptar o al menos hacer frente a lo inaceptable, a la discapacidad que de suyo es lo *a-normal*?

No se debe confundir aceptación con resignación. La resignación es conformismo, supone renunciar a tener aspiraciones, a no creerse merecedor de felicidad; por eso la persona resignada vive con mal humor o tristeza por la mala suerte que le ha tocado. La resignación lleva a soportar la situación sin intención ni empeño por mejorarla. En el fondo, es un camino hacia el abandono relativo del hijo, ya que no se crean las condiciones necesarias para potenciar sus posibilidades.

La aceptación deja lugar a un punto de rebeldía que lleva a la persona a ir más allá y a buscar nuevas respuestas, a gestionar mejor los recursos para tener una mejor calidad de vida, a asociarse junto a otros para luchar por los propios derechos.

La aceptación se da en las fibras más íntimas de la persona, se sitúa en esos rincones espirituales o metafísicos. Con el tiempo, gracias a la aceptación se llega, aunque parezca imposible, a un contento y satisfacción interior.

Pero la aceptación no se genera con un acto de voluntad, no es una decisión, no es algo automático. Tampoco se puede instalar a partir de una imposición externa.

La aceptación, en cambio, es un proceso intransferible, integral, permanente y doloroso.

Es un *proceso* en el que se encadenan un sinfín de circunstancias vitales y muchas vivencias, algunas veces contradictorias. Supone transitar por diferentes etapas y estados de ánimo, a veces contradictorios, que pueden ir desde la rabia hasta la esperanza.

Es un proceso *intransferible*, porque es personal y afecta al propio yo; a tal punto que en la pareja uno de ellos puede reaccionar de una forma y el otro de otra, uno lo aceptará más pronto y el otro más tarde. En este proceso influye desde la personalidad y el momento existencial por el que se está pasando, hasta las cualidades humanas o las creencias que se posean. Es un proceso cuya trama no se puede volcar en un modelo tipo para ser aplicado en cada caso. En este sentido se debe respetar la singularidad con que se vive el proceso de aceptación; es un error evaluar la aceptación del otro en función de la propia experiencia.

Es un proceso integral, porque afecta a toda la persona; todo su esquema vital entra en crisis. Tener un hijo con una discapacidad cuestiona desde la actitud que se tiene ante la vida, la propia escala de valores, y hasta la situación económica o la administración del tiempo personal dedicado al ocio, por ejemplo.

Es un proceso permanente porque se extiende en paralelo a la vida del hijo. A medida que se dan las diferentes circunstancias vitales, se reactiva cierto grado de frustración que requiere nuevos procesos de elaboración y aceptación.

Es un proceso doloroso, y tal vez uno de los impactos psicológicos más intensos que a cualquier persona le toque afrontar en su vida. Una pérdida importante también lo es, pero la ausencia física de un ser querido marca una diferencia cualitativa importante y por consiguiente, la elaboración del duelo es diferente.

3. "Me siento culpable por la discapacidad de mi hijo"

La culpabilidad es un sentimiento negativo y muy arcaico, que está presente en todas las personas tengan o no un hijo afectado con alguna discapacidad genética. En el caso del SXF, dado que se da por transmisión de

un gen al hijo o a la hija, este sentimiento se agudiza y exacerba hundiendo sus raíces en las vivencias preexistentes. Pero, no porque se sientan culpables los portadores lo son; sentir no es ser.

¿Puede alguien culpar a alguno de sus padres, por ejemplo, por el color de cabello que heredó? En las leyes de la herencia no interviene la decisión voluntaria del individuo. Si estuviese en las manos de una madre evitar trasmitirle un gen defectuoso a su hijo, ¿acaso no lo evitaría? Además, el factor ignorancia exime de toda responsabilidad, porque la persona portadora, por lo general, se enteró de serlo una vez que es diagnosticado alguno de sus hijos.

Esto es muy importante que lo tenga claro el cónyuge que no es portador; no se puede culpar al otro de algo de lo que no es responsable y que no está en sus manos poder modificar.

Aunque resulta muy difícil disolver los sentimientos de culpa, hacerlo es primordial. Podríamos también mencionar otras emociones igualmente antiguas y negativas, como la vergüenza, la incomodidad, el temor al rechazo social que entrelazadas con la culpa pueden conformar un complejo de emociones altamente contaminante del bienestar emocional de la persona que las padece y fácilmente extensible a su entorno.

También la culpa puede provenir de un exceso de perfeccionismo; hay padres que se auto-recriminan no ser todo lo perfectos que creen deberían ser para paliar las necesidades educativas y terapéuticas del hijo con discapacidad.

La culpa siempre es una sobrecarga emocional inútil y una gran consumidora de energía psíquica.

4. "No la puedo ver llorar..."

Nadie está preparado para reaccionar ante una situación tan radical como es la de asumir la discapacidad de un hijo. Como no se puede asimilar fácilmente, se dan las más inesperadas manifestaciones. ¿Quién puede responder de una manera adecuada o madura ante ello? ¿Cuáles son los parámetros para considerar inadecuada o inmadura una reacción ante la realidad que esconde un diagnóstico tal?

Las reacciones de las personas son variables, porque cada uno sufre de manera diferente. Pero lo que sí es primordial es que el dolor sea expresa-

do y es inevitable que lo sea desde el subjetivismo que da la personalidad de cada uno y el punto vital en el que cada persona se encuentre cuando recibe el diagnóstico.

Por educación, por una cuestión cultural, muchos varones tienen más dificultad para contactar con las emociones. Ante una emoción tan fuerte como es la manifestación del sufrimiento moral, muchos se sienten débiles, aunque no lo pueden reconocer, temen quedar atrapados, de caer presos de sentimientos depresivos que le lleven a la inactividad y por ello no los expresan o rehuyen de quienes lo manifiestan. Muchos varones se sienten en la obligación de responder a una especie de mandato interior de ser fuertes, de "tirar para adelante". Para ellos es mejor no hablar del hijo con discapacidad, porque duele; no hablar de sí mismos porque igualmente duele, y no escuchar al otro decir lo que siente dentro porque también, duele. Por paradójico que parezca, para que no duela hay que hablar de lo que hace doler.

Porque, lo que se lleva dentro, si no se saca fuera se encapsula y daña más aún; se corre el riesgo de que "salga" por otro lado; se pueden producir enfermedades físicas por ejemplo, dado que se canaliza poniendo lo bloqueado en el cuerpo, o también, por ejemplo, hay personas que llegan a refugiase en el consumo de alcohol o en la ludopatía para tapar sus sentimientos de angustia.

También muchos no saben cómo actuar ante la expresión por parte del otro de esas emociones intensas, por eso muchas veces le dan la espalda al dolor de su esposa, dado que a la mujer sí le está permitido ser más expresiva.

El sufrimiento aumenta la demanda de cariño y de manifestaciones de apoyo. Alejarse del otro por temor a verse enredado en sus propias emociones, puede crear entre la pareja un abismo de incomunicación y llevarles al aislamiento. La empatía, el ponerse en el lugar del otro es el puente de acceso a su interioridad para poder entenderle y responder efectivamente a esas demandas. Cuando uno consuela al otro diluye su propio dolor.

El diagnóstico que reciben los padres ¿les une o desune?

Por sí misma esa situación, ante la cual cada uno puede sentir que "el mundo se le ha venido abajo", no tiene el poder de producir uno u otro efecto. Pero, sin duda, de una manera u otra, la relación de pareja se verá afectada. Por lo común refuerza la unidad pero depende del tipo de relación preexistente en la pareja. Cuando la relación preexistente es conflic-

tiva y la comunicación es pobre no se puede esperar un pronóstico muy favorable.

Es esperable que la relación cambie a partir de ese diagnóstico, que sea más difícil el diálogo, que se esté con más tensión, que haya menos capacidad para tolerar ciertas frustraciones. Es ilusorio desear que todo siga como si "aquí no ha pasado nada". Para reconducir la relación hay que redoblar los esfuerzos a los fines de reforzar la comunicación; cuando hay problemas nuevos hay que encararlos con nuevas estrategias. Si ambos miembros de la pareja se empeñan en ello, encontrarán nuevas vías de comprensión y crecerán en el amor mutuo.

Compartir el dolor no es fácil, pero es una experiencia muy enriquecedora y tiene un alto poder de transformación de la relación de los esposos. Para ello se requiere auto-reflexión, reconocimiento y expresión de lo que cada uno siente ante el hijo con discapacidad.

Lopez Ibor dice: "Llorar es ya empezar a a curarse. Llorar es una elaboración vital, una catarsis (descarga) una digestión del sufrimiento".

Concluyamos que, el descubrimiento de la discapacidad del hijo les da a los padres la oportunidad para enfrentarla e iniciar juntos un nuevo estilo de relación conyugal.

Los padres

Cuantas cosas tiene que contar un hijo a su madre…

5. "Mi hijo me necesita más que mi marido"

Algo que perjudica mucho a la relación de las parejas que tienen un hijo afectado con el SXF, es la falta de espacios y tiempos compartidos, el sobredimensionar el rol de padres en desmedro del de esposos.

Si bien es cierto que un hijo con discapacidad requiere más dedicación y que la protección se debe extender en el tiempo más allá de lo que se da con un hijo no afectado, no se deben descuidar aquellos momentos que pueden reforzar la unión y la complicidad entre los cónyuges. Algunas personas se comprometen en el cuidado de la persona con discapacidad con tal grado de dedicación que, además, descuidan la atención a otros hijos, abandonan las relaciones familiares y con amigos.

Otras veces, se convierten en verdaderos terapeutas y recelan cualquier intervención exterior por más especializada que fuere.

Debajo de esto subyace una especie de fusión de su yo con el del hijo afectado. Así él no puede discriminarse ni llegar a ser sujeto de sus propias vivencias. La madre sigue siendo el filtro que procesa para el hijo todos los estímulos del medio ambiente.

Esto no solamente resulta nocivo para la relación de la pareja, sino que perjudica al mismo hijo afectado. Porque se lo convierte en el "rey de la casa", objeto de una atención exclusiva y excluyente. Esta actitud no es educativa, no conduce a la adquisición de hábitos de independencia y autonomía e incide negativamente en los necesarios procesos de socialización del hijo.

El rol de cada uno de los padres y la responsabilidad compartida es insustituible.

Cabe señalar, también, lo dañino que puede resultar para la relación el abandono de la vida sexual de la pareja. Este es un aspecto que no ha de descuidarse; cuando se deteriora, afecta al equilibrio emocional de ambos cónyuges.

La sobreprotección, el exceso de gratificaciones y la falta de límites son muy nocivos para el desarrollo psico-emocional y lleva a incapacitar a la persona del hijo con discapacidad.

6. "No puedo dejar de pensar qué será de él cuando no estemos"

Pensar en el futuro es algo que a muchos padres les aterra y paraliza. Ante esto encontramos dos reacciones muy comunes.

Algunos optan por negarlo, detienen el tiempo evitando tomar contacto con ese pensamiento. En el fondo, se prefiere creer que este hijo será un eterno niño y que ellos serán también eternos para subsidiarlo todo. Entonces no se le habilita para que adquiera ciertos hábitos y desarrolle actitudes de independencia.

Para otros la visión es más bien pesimista. Podríamos decir que el mecanismo mental que se les activa es algo así: proyectan una imagen a futuro de su hijo y ellos que son los referentes y el sostén económico emocional ya han desaparecido. Traen esa "foto" al presente y experimentan sentimientos de angustia y desazón porque lo visualizan abandonado e incapacitado para subsistir por sus propios medios. No toman en cuenta que están proyectando la imagen del hijo tal como está actualmente, sin adicionarle, cosa que por otro lado es difícil, todo lo que la educación, las terapias laborales y socio-emocionales irá desarrollando en él.

Muchas familias descartan este problema delegando la responsabilidad futura en los hermanos; al margen de destacar que unos lazos fraternos positivos son primordiales para una armoniosa evolución emocional de ambas partes, es una decisión que no puede ser impuesta desde fuera. Pero, crear las condiciones emocionales necesarias para que la relación fraterna, una vez elaborada convenientemente la natural rivalidad que se da en los años de la infancia y adolescencia, se caracterice por la aceptación y la colaboración es garantía de que en el futuro, en ausencia de los padres, el hermano válido guardará vínculos fraternales positivos de apoyo.

Actualmente, por suerte, desde la Administración y desde las mismas asociaciones de padres, se ofrecen alternativas muy eficaces a este problema, como son los pisos tutelados. En ellos conviven personas de ambos sexos y con distinto tipo de discapacidad, coordinados por la función de un monitor.

Convengamos que la realidad del futuro de los jóvenes y mayores con discapacidad presenta dificultades, pero cualquier solución pasa porque en el aquí y ahora se le facilite la adquisición del máximo de habilidades y destrezas posibles para que en el futuro pueda desarrollar una vida lo más autónoma posible.

7. "Ahora le damos más importancia a otras cosas"

Cuando se llega al núcleo de la aceptación, tanto en el ámbito personal como en el ámbito de pareja y familiar, se produce un ajuste realista a las circunstancias vitales y cotidianas. Se le da una respuesta real y asumida al doloroso *"¿y por qué a mí?"* Se encuentra que la vida tiene sentido y que el SXF que tiene el hijo es sólo una parte de ella y no un todo que la oscurece. Renace la esperanza y se plantean metas compartidas. La vida tiene sentido.

Esto no quiere decir que se forme una especie de anestesia existencial ante el dolor; se reeditarán situaciones que, a modo de un eco lejano, evoquen el primer gran choque contra la discapacidad, pero se estará en mejores condiciones anímicas como para paliarlas y capitalizarlas como experiencia vital provechosa:

Después de un periodo más o menos largo, pero sí muy intenso, se produce un realismo existencial en el que no hay lugar para los idealismos vanos, ni las fantasías de curas milagrosas, pero tampoco para el pesimismo desmoralizador ni los miedos paralizantes. Entonces se da ese cambio de miras en el que se modifican las prioridades; se reformula la escala de valores y hay un cambio de actitud ante la vida. Muchas familias desarrollan una verdadera vocación de servicio, un generoso espíritu solidario, que concretan con un fuerte compromiso en las asociaciones de padres. Ofrecen ese capital vital positivo a otros que recién se inician en su duro transitar por la vida con un hijo con discapacidad. Descubren que nada les hace más feliz que dar su tiempo, su energía, su experiencia y que, paradójicamente, así reciben más de lo que dan.

8. "Para mí las reuniones de grupo son como una terapia"

Un eficaz servicio que pueden prestan las asociaciones de padres es favorecer la creación de Grupos de Ayuda Mutua y Grupos de Apoyo. Los mismos se caracterizan por generar un marco de encuentro y de interacción social en el que las familias pueden encontrar tanto soporte emocional como recursos formativos e información referente a la problemática que viven.

Por su dinámica, esa fuerza positiva que resulta tanto de la suma de voluntades en pos de un mismo objetivo, como por las temáticas que abordan, son un espacio en el que, partiendo de los propios recursos y fortalezas con que cuentan las familias, se sirve de la influencia interpersonal positiva para proporcionar ayuda mutua y potenciar unos modelos adecuados de comportamiento.

La sinergia que se crea en el seno de estos grupos, gracias a los sentimientos de pertenencia, aceptación incondicional y empatía tiene una invalorable incidencia en la mejora de la percepción sobre sí mismos y sobre la discapacidad del hijo, ayuda a la redefinición del propio rol en relación con la misma, aumenta la propia identidad social al evitar el aislamiento en el que caen muchas familias.

La función en estos grupos de un profesional del área de la Psicología o Psicopedagogía es muy importante, ya que puede dinamizar, facilitar los procesos temático-vitales, asegurar retroalimentación en las relaciones humanas, favorecer la contención cuando se llegan a producir manifestaciones emocionales intensas. También su presencia puede alertar ante casos especiales en que se aconseje una intervención más individualizada.

Pero, hay que remarcarlo, estos grupos no son terapéuticos. Muchas personas le adjudican tal valor dado que experimentan verdaderas catarsis y pueden, a partir de la influencia modeladora que tiene el contacto interpersonal, modificar conductas que no son adecuadas en orden a la ecología emocional personal, familiar o a la educación y desarrollo del hijo afectado.

9. *"¿Necesito que me visite un psicólogo?"*

Para transitar por el proceso de elaboración ¿necesitan los padres el auxilio de un profesional de la Psicología? Dicho de otra manera, ¿necesitan hacer terapia los padres de una persona con discapacidad para alcanzar mejor calidad de vida y bienestar y estar en mejores condiciones de educar a ese hijo?

No necesariamente. Aunque, y según nuestra experiencia (en la Asociación Catalana del Síndrome X Frágil, desde el año 2005, se está desarrollando un programa de contención y apoyo psicoterapéutico a los

padres que han recibido recientemente el diagnóstico. Consiste en dos sesiones y es a solicitud de los mismos), se dan tres situaciones en las que sí es muy conveniente recibir un tipo de ayuda específica.

Una es cuando los padres reciben el diagnóstico. Esa situación, por lo general, se da en el ambiente hospitalario, por parte de un médico que si bien posee una gran idoneidad respecto de su especialidad no dispone del tiempo como para dar lugar a los padres a que puedan plantear todas las dudas y ansiedades con que arriban a ese momento. Además, este profesional no cuenta con las estrategias psicológicas necesarias para ayudarles a iniciar el proceso de elaboración ante la situación traumática que se les plantea. Si bien en esta instancia no se puede hablar de psicoterapia, una eficaz intervención, breve, de dos sesiones por ejemplo, ciñéndose al motivo puntual de consulta será de mucho provecho para que la pareja pueda iniciarse con mejores actitudes ante la nueva situación vital a la que se tienen que enfrentar.

Otra situación que requiere una intervención psicoterapéutica es cuando el estado de embotamiento emocional se prolonga en el tiempo y no evoluciona, cuando el estado de choque desborda la capacidad de elaboración que posee una persona y le inhabilita para desarrollar su vida cotidiana; antes de que se caiga en una depresión, una eficaz intervención prevendrá de mayores males. También caben aquí señalar los casos en los que aparecen conductas de huida y compensación de la angustia con consumo en exceso de alcohol, de alimentos o fármacos indebidos.

Por fin, es muy necesario que cuando la pareja se enfrasque y polarice en sus sentimientos, cuando se abandona o se hace imposible el diálogo, cuando los conflictos son más que los momentos de entendimiento, cuando se abandona la vida sexual, se tomen estos datos como síntomas de enfermedad de la relación de pareja.

Existe aún la distorsionada percepción de que acudir a recibir ayuda por parte de un psicólogo es algo vergonzante. Lo malo no es tener problemas, todas las personas podemos tenerlos: lo malo es no buscar los medios eficaces para superarlos. Los profesionales de la Psicología son los expertos en ayudar a encontrar vías de solución a los problemas humanos. En definitiva, una consulta oportuna ayudará a modificar o aumentar la calidad de vida de la familia.

10. En Resumen

Es primordial la influencia que tiene el ambiente familiar y la actitud de los padres frente a la discapacidad para que se puedan dar procesos educativos transformadores. Esta actitud frente al hijo con discapacidad supone tanto reconocer las propias vivencias ante sus dificultades, como conocer el grado real de las limitaciones y posibilidades que tiene la persona con discapacidad. Para ello es fundamental superar ese estado de choque emocional, elaborar y disolver el sufrimiento moral que se ha generado y reenfocar la existencia individual y familiar con *este* hijo o *esta* hija que tiene estas necesidades especiales.

B) EL ESPACIO DE LOS HERMANOS

Un ejemplo de sesión

Se sienta, clava la vista en la punta de sus zapatillas, se cruza de brazos y dice*: "No hablaré de nada, y menos del ´g...´ de mi hermano! ¡Estoy hasta la ... de él!"*.

Siento en su expresión rabia contenida.

Entra en un invulnerable silencio. Se lo respeto. Después de un rato le digo:

"*De acuerdo, ya lo has dicho todo. Te entiendo. No hace falta que digas más. Me doy cuenta de lo que te está pasando."*

Levanta la vista, ahora clava su mirada en la mía, descruza los brazos, le sonrío y continuamos con la primera visita.

Este breve relato de los primeros minutos de sesión con un adolescente que tiene un hermano afectado con el SXF, pone de relieve una realidad lamentablemente muy recurrente: los hermanos de las personas con algún tipo de discapacidad son un colectivo postergado y olvidado.

¿Qué es *ser hermano*?

Este vínculo que se establece a partir del nacimiento de un segundo hijo, rompe un equilibrio existente en la familia, el del hijo único, e involucra a todos sus miembros.

A partir de esos momentos, se forma un vínculo que es para toda la vida y se caracteriza por su riqueza y la vital importancia que tiene en el desarrollo de la personalidad de todas las personas que lo integran; para algunos autores tiene tal jerarquía que le dan una función estructurante de la misma.

Los hermanos sirven de figuras referenciales a modo de modelos de identificación, sobre todo cuando las figuras parentales son deficitarias; así mismo, intervienen prioritariamente en los procesos de interacción social en las primeras etapas de la vida.

El hecho de que los hermanos pertenezcan a una misma generación, resulta fundamental para el aprendizaje social: tolerar frustraciones, el saber negociar, la lucha y el ansia de superación, la expresión y descarga de montos de agresividad, saber postergar un impulso, el "dar y recibir", saber apoyarse mutuamente, ser confidentes, la lealtad y solidaridad, son algunas de las actitudes que se establecen gracias a las vivencias y experiencias fraternales.

Es una relación que al estar caracterizada por la "paridad" no está exenta, todo lo contrario, de generar sentimientos negativos. Los celos, la rivalidad, el resentimiento, la culpa, la envidia, son sentimientos negativos que muchas veces tiñen este vínculo y las personas lo transportan a lo largo de la vida, inclusive una vez desaparecidos los progenitores.

A partir de la impronta que deja este vínculo se organizan otras relaciones intersubjetivas, como la relación de pareja, el vínculo con los hijos que se tienen, las relaciones societarias a nivel laboral o comercial.

¿Qué es *ser hermano,* cuando uno de ellos tiene una discapacidad?

El hecho de que alguno de los hermanos tenga una discapacidad es una circunstancia que afecta cualitativamente esta relación. No se puede generalizar, cada hermano es único y particular y esta relación se da en un contexto familiar determinado por el orden de nacimiento, el sexo, las relaciones de los padres, cómo estos aceptan la discapacidad del hijo, los valores familiares.

Pero ¿la actitud de los padres ha de ser cualitativamente diferente a la de otros que no tiene un hijo afectado? De ninguna manera. Nada especial ni diferente deben procurar estos padres de lo que se puede dar en cualquier familia: que se quieran, que se ayuden, que exista complicidad o compañerismo, cuidar para que la relación no se vea destruida o afectada

Un hermano siempre ayuda

seriamente por la rivalidad fraterna, que exista un ambiente más o menos armonioso, que nadie se quede postergado o sea solapado por la hegemonía del otro. Pero sabemos que esto es algo que lamentablemente no siempre se da. Por ello es necesario señalar algunas actitudes negativas en las que se incurre muy a menudo.

A cada uno le corresponde un lugar: es muy común que los padres, y en particular las madres, estén absorbidos por las demandas inherentes del hijo afectado. Las conductas de apego son más duraderas e intensas en el hijo afectado que en los demás. Esta dedicación casi en exclusiva y a veces excluyentes, genera en los hijos válidos un fuerte sentimiento de abando-

no. Por ello nunca deben perder su lugar los otros hijo; los padres, de ninguna manera, deben ser acaparados por el hijo con discapacidad. Todos los hijos necesitan ser educados con cariño, tiempo y atención y no sólo los que tienen una discapacidad.

Enseñar a ceder: a veces los padres sobreprotegen al hijo con discapacidad, y pase lo que pase siempre se le da la razón. Se da por supuesto que el hermano válido tiene de suyo los recursos suficientes como para afrontar y resolver por sí mismo las situaciones y problemáticas que le acontecen. A éste se le exige una total renuncia a sus derechos y una especie de comprensión heroica. Caer en este error es favorecer el resentimiento y el rechazo hacia el hermano con discapacidad. Éste tiene también que aprender a ceder y dar la razón a quien la tenga.

Dar la palabra, saber escucharles y decir: cuando el centro de atención de la familia se concentra en el hijo con discapacidad, los padres dejan de preocuparse por lo que sienten sus otros hijos. Éstos tienen que vérselas solos con su propia evolución psicológica e integrar en sus vidas a un hermano necesitado, pero que a su vez les absorbe todo. Se genera así una gran contradicción interior, que puede derivar en agresión. Si ésta se expresa, el hijo válido puede sentirse más excluido, entonces, inconscientemente, puede optar por reprimir ese monto de agresividad y así ser causante de conductas que indican algún tipo de desequilibrio.

Por ello, el ocuparse de los hijos que no están afectados resulta vital tanto para la armonía familiar como para el desarrollo equilibrado de todos los individuos. Los sentimientos deben reconocerse, compartirse, saber expresarlos. El hecho de que un hijo se valga por sí mismo no es motivo para negarle la necesidad de expresarlos.

Otras veces, los padres no hablan de la discapacidad del hermano; dan por supuesto que es algo evidente y que las explicaciones sobran porque la convivencia diaria de suyo ya es bastante explícita. Este silencio puede acarrear la fantasía de que existe una especie de prohibición implícita a decir lo que se siente, o que no se habla del tema porque genera angustia. El hermano válido se ve destinado a vivir con ello, sin poder ponerle nombre y explicación a lo que ocurre, y a veces hasta con vergüenza, ya que es algo "malo" de lo que *no se debe* hablar. En estos casos lo aconsejable es tomar las cosas con naturalidad, hablar de la discapacidad; responder a todas las preguntas; y si no se formulan, no quiere decir que no existan. Muchas

veces no se expresan por temor a hacer sufrir a los padres.

Que la minusvalía no sea el centro: convertir al hijo con discapacidad en el centro de la vida familiar conlleva un mensaje negativo, tanto para el afectado como para los demás.

La vida familiar debe girar en torno a las personas, alrededor de cada una según sus peculiaridades, y atendiendo a la satisfacción de las necesidades. De lo contrario, la minusvalía se convierte en el eje de la dinámica familiar y se convierte al hijo en un "*menos-válido*" y su discapacidad se convierte en *el todo* que lo define.

¿Resulta beneficioso tener un hermano o hermana con el SXF? En cierta manera, sí.

Las investigaciones sobre este tema concluyen que los niños de familias en donde uno de los hermanos tiene una discapacidad tienden a tener conductas más adaptadas, a desempeñarse de una forma más madura ante determinadas circunstancias vitales, a ser más responsables, seguros de sí mismos, independientes y pacientes. También, se les observa más altruistas, más sensibles a los esfuerzos humanos y que pueden tener un gran sentido de unión familiar.

Tal vez esto se deba a que por crecer junto a un hermano afectado desarrollan una mayor comprensión, se descentran de sí mismos, y se pueden poner en el lugar del otro con mayor facilidad

En resumen

En un taller para hermanos de personas con discapacidad que desarrollamos en la Asociación Catalana, una asistente, expresó: "*Cuando mis padres se empezaron a preocupar porque me iba mal en el cole, se produjo un milagro: empecé a estudiar más y comencé a llevar a mi hermano (afectado con el SXF) a la plaza*".

6. El movimiento asociativo en el Síndrome X Frágil

José Guzmán García
Presidente de la Federación Española del Síndrome X Frágil
Vicepresidente de la Asociación Europea del Síndrome X Frágil

1. Introducción

La sensación de ser la única familia afectada por el Síndrome X Frágil (SXF), el peregrinaje a un sinfín de consultas de especialistas hasta obtener un diagnóstico cierto, la ausencia de información, el querer ser escuchados por alguien que comprenda lo que sentimos, la urgencia de encontrar pautas concretas de intervención, la necesidad de compartir experiencias con otras familias que también tienen un hijo afectado por el SXF... Todo esto es lo que nos lleva a las familias a encontrarnos, a reunirnos, a organizarnos.

La estructura jurídica de "Asociación" nos presta el marco normativo para intentar paliar los problemas mencionados.

Así es como las asociaciones de familias cumplen un importante papel en la sociedad. Sirven de apoyo a sus miembros, a la vez que son un altavoz ante la Administración, los organismos públicos y privados, los colectivos profesionales y la sociedad en general, que alerta acerca de los problemas que aquejan a sus miembros.

La razón de ser de las asociaciones radica en que tienen la capacidad de mancomunar intereses y esfuerzos con metas compartidas, y en que facilitan la creación de un entramado de vínculos humanos alrededor de unos objetivos comunes.

En su seno encuentran cauce las ansias de participación, de solidaridad, de voluntariado y de trabajo social, que muchas personas tienen a raíz de vivir situaciones vitales particulares.

Las asociaciones del SXF, que están presentes en todo el territorio del Estado español, son signo de ello.

2. Breve reseña histórica

Con respecto al SXF, el movimiento asociativo es de reciente creación. Nace en el año 1995 con la creación de la Asociación de Cataluña, fueron doce familias las pioneras; poco después varias familias de Canarias crean también su propia Asociación.

Posteriormente, a partir del año 1998, surgen otras asociaciones en las siguientes Comunidades Autónomas: Andalucía, Aragón, Baleares, Canarias, Castilla y León, Extremadura, Galicia, La Rioja, Madrid, Murcia, País Vasco y Valencia, y se van encuadrando todas ellas en la Federación Española del Síndrome X Frágil, con sede en Madrid.

3. El logotipo

La imagen representativa de las asociaciones del SXF tiene una peculiar historia. Lo diseñó Joana Catot. Sus primeros bocetos giraron sobre la letra X. No obstante, y de acuerdo a las características de los niños afectados con el SXF, ella veía un algo vivo, inquieto, lleno de dinamismo y lo asoció con la mariposa (Figura 1). Justificó su elección con estas razones:

- es frágil,
- es hiperactiva,
- tiene muchas ganas de vivir,
- se caracteriza por su capacidad de desarrollo, a pesar de las apariencias.

De su trabajo salieron varios modelos. Finalmente, fue un muchacho de doce años afectado por el síndrome quien eligió esta mariposa, que ya ha sido adoptada como logotipo de nuestras asociaciones y por la Federación.

Cabe señalar la feliz coincidencia que se da con las palabras de Santiago Ramón y Cajal, Premio Nobel de Medicina, quien dijo: "*las neuronas son como mariposas en el cerebro*".

Este logotipo también ha sido adoptado por las Asociaciones de Argentina y Uruguay.

Figura 1: Logotipo del movimiento sobre el Síndrome X Frágil.

4. Motivos

De una forma muy esquemática, las razones principales que mueven a las familias a crear asociaciones sobre el SXF son las siguientes:

- Compartir experiencias.
- Búsqueda de información en diversos medios.
- Apoyar a las familias recién diagnosticadas.
- Prevención mediante la información.
- Mejorar la calidad de vida de los afectados.
- Conseguir la integración social.

5. Objetivos

Los objetivos que se persiguen son los siguientes:

- Asesorar a padres, profesionales e instituciones.
- Promover actividades de formación e intercambio de proyectos, experiencias e investigaciones.
- Colaborar con instituciones en los estudios y trabajos que favorezcan el conocimiento de esta problemática.
- Celebrar actos que contribuyan a la divulgación e investigación del SXF.
- Contribuir y colaborar en actividades dirigidas al estudio científico, educativo y social del síndrome.

6. Jornadas y congresos

Enmarcadas en la labor divulgativa de las asociaciones y la Federación, se han celebrado Jornadas y Congresos en la mayoría de las Comunidades Autónomas de España. Su objetivo, una vez más, ha sido dar a conocer las características del síndrome en diferentes aspectos: genéticos, médicos, psicológicos, educativos, ….En todos ellos se ha contado con la participación desinteresada de especialistas en el SXF, tanto nacionales como de otros países.

7. Boletines y revistas

Desde hace varios años, hay diferentes medios que informan por escrito tanto sobre el SXF como sobre otros temas de interés relacionados. Uno de ellos es el boletín de la Federación Española del Síndrome X Frágil (Figu-ra 2), el cual se puede descargar desde su página web en la dirección: http://www.nova.es/xfragil/

También las Asociaciones de Murcia y País Vasco publican periódicamente revistas con información sobre el Síndrome, siendo distribuidas entre familias y profesionales (Figura 3).

Figura 2: Boletín de la Federación Española del Síndrome X Frágil.

Figura 3: Revistas de las Asociaciones de Murcia y País Vasco

8. Internet

Internet ha sido un aliado muy importante tanto en la divulgación del SXF, como en el contacto entre familias de todo el mundo. Cuando a principios de 1998 se tecleaba Síndrome X Frágil, la información en español que se encontraba en la red era escasa. La mayoría era de procedencia anglosajona y en concreto de Estados Unidos. No existía ninguna página web específica.

A partir de ese año se han creado páginas de calidad en español que recogen las características del síndrome en todos sus aspectos, con información actualizada, enlaces a otras páginas y con posibilidad de descargar documentación.

Siguiendo en Internet, otra herramienta de uso diario es la Lista de Correo, creada en febrero de 2000, y cuya finalidad es:

- Soporte a las familias.
- Intercambio de información, experiencias, noticias, etc.

La dirección es: http://es.groups.yahoo.com/group/xfragil/

Supone una comunicación diaria por medio del correo electrónico entre familias y profesionales.

9. Publicaciones

Las asociaciones y la Federación, ya sea de forma directa o indirecta, han colaborado en la edición de diferentes publicaciones, libros o revistas especializadas. Los títulos editados son los siguientes:

- El Síndrome X Frágil: Material educativo de la Fundación Nacional del X Frágil de Estados Unidos.
  Traducido y editado por Feliciano Ramos, de su original inglés, fue editado por el IMSERSO-Ministerio de Asuntos Sociales en 1997. Fue reeditado en 1999.
- Síndrome X Frágil y discapacidad mental hereditaria.
  Publicado por el Ministerio de Sanidad en el año 1999 y escrito por el Grupo de Investigación del Síndrome X Frágil de la Universidad de Sevilla.
  Aunque gran parte de su contenido es técnico, pues se indican las pruebas de diagnóstico existentes, también es una fuente de información para cualquier persona interesada.
- Necesidades educativas en Síndrome X Frágil.
  Primera edición a cargo de la Asociación de Madrid en el año 2001. La segunda edición ha corrido a cargo de la Consejería de Educación de la Comunidad de Madrid.
  Es un libro dedicado a aspectos educativos, donde un equipo de profesionales propone un método de trabajo en el aula con niños en su primera edad escolar.
- Síndrome X Frágil: aspectos generales e intervención socio-educativa.
  Publicado por la Consejería de Educación y Universidades de la Región de Murcia en mayo del año 2001.
  Además de dar una visión general del síndrome, presenta aspectos muy interesantes de intervención social y educativa.

10. Asociación Europea del Síndrome X Frágil

Se ha comentado al principio de este capítulo que el movimiento asociativo sobre el Síndrome X Frágil era de reciente creación y que en muy poco tiempo ha experimentado un crecimiento importante.

Dando un paso adelante, a partir del año 2004 se han celebrado varias reuniones de asociaciones europeas de familias con el objetivo de constituir una asociación europea, algo que se ha materializado en el año 2005.

La Asociación Europea (Figura 4) está compuesta por los siguientes países: Bélgica, España, Francia e Italia.

En el mes de abril de 2006, la Asociación Europea organizó el I Congreso Europeo sobre el Síndrome X Frágil, en el que participaron especialistas de los países antes citados, así como la doctora Randi Hagerman de Estados Unidos.

Figura 4: Logotipo de la Asociación Europea del Síndrome X Frágil.

La carta de objetivos de la Asociación se pueden resumir en:

1. *Genética y Salud*
   Cubrir las necesidades tanto para afectados por la premutación como por la mutación completa, así como un seguimiento médico adecuado a la patología.
2. *Educación*
   Poder disfrutar de una enseñanza adaptada y formación de los profesionales para una correcta intervención con estas personas.
3. *Integración*
   Integración e inclusión social efectivas. Respeto, tolerancia y aceptación de la diferencia.
4. *Vida laboral*
   Diseño de proyectos que favorezcan sus capacidades.

11. En resumen

Haciendo un análisis retrospectivo, el trabajo realizado puede calificarse de intenso, abundante y con un resultado muy positivo en relación con los medios de los que se dispone. Esencialmente, el esfuerzo ha estado orientado hacia la divulgación y difusión de las características del Síndrome X Frágil, así como en el apoyo a las familias. Pero aún queda mucho por delante. No toda la labor debe centrarse en la información, hay otras áreas a las que se debe mostrar un especial interés como son: la verdadera inclusión social, el ocio, el desarrollo profesional, el futuro de los afectados, los hermanos, las necesidades de las familias. A todo esto hay que dedicar una mayor atención e intentar buscar soluciones reales y prácticas. Es un esfuerzo añadido para las familias pero hay que tener muy en cuenta que si nosotros no lo hacemos es difícil, por no decir imposible, que lo hagan otros. Está en juego el futuro y el bienestar de nuestros hijos.

La reciente creación de la Asociación Europea puede suponer un nuevo impulso para conseguir un conjunto de objetivos comunes, ya que la problemática es semejante en todos los países. Esta Asociación debe realizar una labor fundamental ante las autoridades europeas con el fin de remarcar las necesidades existentes, revindicar una mayor atención a la problemática del síndrome e instar a que se dediquen más fondos para la investigación.

Se finaliza este documento mostrando el agradecimiento a las familias por su apoyo para que todo esto siga adelante y a los profesionales e instituciones de los que recibimos una ayuda fundamental.

ANEXOS

ANEXO I

BIBLIOGRAFÍA CITADA

1. Abitbol M y cols. Nucleus basalis magnocellularis and hippocampus are the major sites of FMR-1 expression in the human fetal brain. Nature Genet 1995; 4:147-153.
2. Ackerman, NW. Diagnóstico y tratamiento de las relaciones familiares. Buenos Aires, Ed. Hormé, 1966.
3. Allingham-Hawkins DJ y cols. Fragile X premutation is a significant risk factor for premature ovarian failure: the International Collaborative POF in Fragile X study-preliminary data. Am J Med Genet 1999; 83:322-325.
4. Artigas-Pallarés J y otros. Aspectos médicos y neuropsicológicos del Síndrome X Frágil. Rev Neurol 2001; 2:42-54.
5. Autismo-España. Guía de empleo con apoyo. Madrid, Confederación Autismo-España, 2005.
6. Baba Y y Uitti Ryan J. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome and movements disorders. Current Opinion in Neurology 2005; 18(4):393-398.
7. Bardoni B y Mandel JL. Advances in understanding of fragile X patogénesis and FMRP function, and identification of X linked mental retardation genes. Curr Opin Genet Develop 2002; 12:284-293.
8. Barkley, RA. Niños hiperactivos. Barcelona, Ed. Paidos, 1999.
9. Barkley, RA. Taking charge of ADHD: a complete, authoritative guide for parents. New York, Guilford Press, 1995.
10. Benenzon, R y Gainza V. Sonido, comunicación y terapia. Vitoria, Agruparte, 1997.
11. Bowlby J. Vínculos afectivos: Formación, desarrollo y pérdida. Madrid, Morata, 1986.
12. Braden M. "Education". En: Children with fragile X syndrome: a parent's guide. Weber JD ed. 2000;243-306.
13. Bretherick KL y Fluker MR, Robinson WP. FMR1 repeat sizes in the gray zone and high end of the normal range are associated with premature ovarian failure. Hum Genet 2005; 117: 376-382.
14. Brun-Gasca C y Artigas-Pallarés J. Aspectos psicolingüísticos en el síndrome del cromosoma X frágil. Revista de Neurología 2001; 33 (supl.1): 29-32.
15. Bruscia K. Definiendo Musicoterapia. Vitoria, Agruparte, 1997.
16. Campo del P. La música como proceso humano. Vitoria, Agruparte, 1997.

17. Castellvi-Bel S y cols. Prenatal diagnosis of fragile X syndrome: (CGG)n expansion and methylation of chorionic villus samples. Prenat Diagn 1995 Sep;15(9):801-7.
18. Clinical practice guideline: report of the recommendations. Autism/pervasive developmental disorders, assessment and intervention for young children age 0-3 years. New York, 1999. Publication No. 4215.
19. Chakrabarti L y Davies KE. The fragile X síndrome. Cuur Opin Neurol 1997; 10:142-147.
20. Coleman C. Sistema de comunicación por intercambio de imágenes pecs (Picture Exchange Communication System), 2004.
21. Coll C y cols. Ocio y personas con retraso mental. Madrid, CCS, 1998.
22. De Diego Otero Y y cols. Immunocytochemical and biochemical characterization of FMRP, FXR1P, and FXR2P during embryonic development in the mouse. Gene Funct Dis 2000; 1:28-37.
23. De Diego Otero Y y cols. Transport of fragile X mental retardation protein via granules in neurites of PC12 cells. Mol Cell Biol 2002. Dec; 22(23):8332-41.
24. De Diego-Otero Y y cols. Experimental models used in research into genetic disorders that involve intellectual disability. Rev Neurol 2006 Jan 7; 42 Suppl 1:S85-92.
25. De Rooy M. What is the evidence that sensory integration therapy elicits behavioural changes in children with autism (or autism spectrum disorder) compared to other/no therapy? Sydney, University of Western, 2004.
26. De Vries BB y cols. The fragile X síndrome. J Med Genet 1998; 35:579-589.
27. D'Hulst C y cols. Decreased expression of the GABA(A) receptor in fragile X syndrome. Brain Res 2006 Oct 13.
28. Durán M y cols. Diagnóstico molecular por reacción en cadena de la polimerasa del Síndrome X Frágil: Aplicación de un Protocolo diagnóstico en 50 familias del Norte de España. An Esp Pediatr 2001;54: 331-339.
29. Dutch-Belgium Fragile X Consortium. Fmr1 Knockout mice: a model to study fragile X mental retardation. Cell 1994; 78:23-33.
30. Evidence-based practices for children and adolescents with ASD. Review of the literature and practice guide. Children's Mental Health. Ontario, Canada, 2003.
31. FEAPS. Ocio en Comunidad para personas con retraso mental. Manuales de Buenas Prácticas. Madrid, FEAPS, 2000.
32. FEAPS. Promoción laboral y empleo. Manuales de Buenas Prácticas. Madrid, FEAPS, 2000.
33. Fernández M. Acústica para todos ¡Incluidos los músicos! Vitoria, Agruparte, 2000.
34. Flint J y Yule W. "Behavioural Phenotypes". En: Rutter M, Taylor E, Hersov L eds. Child and adolescence psychiatry, 3rd ed, Oxford Blackwell Scientific, 1994.
35. Frank K. Of mice and the fragile X syndrome. Trends Genet 2003 Mar;19(3):148-54.
36. Freire JB. Hijos que duelen. México, Ed. Loma, 1992.
37. Fuentes-Biggi J y cols. (Grupo de Estudio de los Trastornos del Espectro Autista del Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo, España). Guía de buena práctica para el tratamiento de los trastornos del espectro autista. Rev Neurol 2006; 43: 425-38
38. Fu Y y cols. Variation of the CGG repeat at the fragile X site results in genetic instability: resolution of the Sherman paradox. Cell 1991;67: 1047-1058.

39. Galofre R y Lizán N. Una escuela para todos. La integración educativa veinte años después. Madrid, Ediciones de la Torre, 2005.
40. García-Nonell C y cols. Autismo en el síndrome X frágil. Rev Neurol 2006; 42 (supl.2): 95-98.
41. Gedeon AK y cols. Fragile X syndrome without CCG amplification has an FMR1 deletion. Nature Genetics 1992; 1: 341-344.
42. Gerard-Blanluet M. X fragile syndrome: how to make a precocious diagnosis. Rev Prat 2005; 55:7-12.
43. Glover G y Guillen E. Síndrome X Frágil. Rev Neurol 2006; 42 (supl 1):S51-S54.
44. Gold C y cols. Music therapy for autistic spectrum disorder. Cochrane Database Syst Rev 2006 Apr 19; 2.
45. Goldson E y Hagerman RJ. The fragile X syndrome. Dev Med Chile Neurol 1992; 34: 822-832.
46. González M. y Cuberes T. Chicos especiales e integración, Buenos Aires, Ed. Lumen Vitae, 1997.
47. Greco CM y cols. Neuronal intranuclear inclusions in a new cerebellar tremor/ataxia syndrome among fragile X carriers. Brain 2002; 125:1760-1771.
48. Greene RW. The explosive child: understnding and parenting easily frustated "chronically inflexible" children. New York, Harper Collins, 1998.
49. Grupo de Atención Temprana. Libro Blanco de la Atención Temprana. Documentos 55/2005. Madrid, Real Patronato sobre Discapacidad, 2005.
50. Grupo HELIOS. Intervention Précoce. Information, orientation el guidance de familles. 1996.
51. Grupo HELIOS II. La buena práctica en rehabilitación funcional. Prevención, detección temprana, intervención e integración. Una perspectiva global para los niños con discapacidad.
52. Gruss M y Braun K. Alterations of amino acids and monoamine metabolism in male Fmr1 knockout mice: a putative animal model of the human fragile X mental retardation syndrome. Neural Plast 2001;8(4):285-98.
53. Hagerman RJ y cols. Intention tremor, parkinsonism, and generalized brain atrophy in male carriers of fragile X. Neurology 2001; 57: 127-130.
54. Hagerman RJ. "The physical and behavioral phenotype". En: Hagerman RJ and Hagerman PJ Eds. Fragile X Syndrome: Diagnosis, Treatment and Research. 3rd ed. London, Johns Hopkins Univ. Press, 2002; pp. 3-53.
55. Hagerman RJ y cols. Fragile-X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) in females with the FMR1 premutation. Am. J. Hum. Genet 2004; 74: 1051-1056.
56. Hagerman PJ y Hagerman RJ. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2004; 10:25-30.
57. Hagerman RJ. Fragile X Syndrome. Neurodevelopmental disorders. Diagnosis and treatment. Oxford, 1999; 61-132.
58. Hall DA y cols. Initial diagnoses given to persons with the fragile X associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). Neurology 2005; 65: 299-301. Note: Erratum: Neurology 65: 784 only, 2005.
59. Hmadcha A y cols. Assesment of FMR1 expression by RT-PCR of KH domains. J Lab Clin Med, 1998.

60. Huber KM y cols. Altered synaptic plasticity in a mouse model of fragile X mental retardation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 May 28;99(11):7746-50.
61. Hundscheid RDL y cols. Increased serum FSH in female fragile premutation carriers with either regular menstrual cycles or on oral contraceptives. Human Reproduction 2001; 16: 457-462.
62. Hundscheid RD y cols. Imprinting effect in premature ovarian failure confined to paternally inherited fragile X premutations. Am J Hum Genet 2000; 66:413-8.
63. Irwin SA y cols. Dendritic spine structural anomalies in fragile-X mental retardation syndrome. Cereb Cortex 2000; 10:1038-44.
64. Jacquemont S y cols. Aging in individuals with the FMR1 mutation. Am J Ment Retard 2004; 109:154-164.
65. Kooy F. Of mice and the fragile X syndrome. Trends Genet 2003 Mar;19(3):148-54.
66. Kremer EJ y cols. Mapping of DNA instability at the fragile X to a trinucleotide repeat sequence p(CCG)n. Science 1991; 252: 1711-1714.
67. Kruyer H y cols. Fragile X syndrome and the (CGG)n mutation: two families with discordant MZ twins. Am J Hum Genet 1994 Mar;54(3):437-42.
68. Laird CD. Proposed mechanism of inheritance and expression of the human fragile X syndrome of mental retardation. Genetic 1987; 117: 587-599.
69. Leehey MA y cols. The fragile X premutation presenting as essential tremor. Arch. Neurol. 2003; 60: 117-121.
70. Loesch DZ y cols. Magnetic resonance imaging study in older fragile X premutation male carriers. Ann. Neurol 2005; 58: 326-330.
71. López Torrijo M y Carbonell Peris R (coords.). La integración educativa y social. Barcelona, Editorial Ariel, S.A., 2005.
72. Lubs HA. A marker X chromosome. Am J Hum Genet 1969; 21: 231-244.
73. Mallolas J y cols. Implications of the FMR1 gene in menopause: study of 147 Spanish women. Menopause 2001; 8:106-10.
74. Mannoni M. El niño retardado y su madre. Buenos Aires, Ed. Paidos, 1992.
75. Martin JP y Bell J. A pedigree of mental defect showing sex-linkage. Neurol Psychiat 1943;6:154-157.
76. McBride SM y cols. Pharmacological rescue of synaptic plasticity, courtship behavior, and mushroom body defects in a Drosophila model of fragile X syndrome. Neuron 2005 Mar 3;45(5):753-64 .
77. Mc Burnett KE y cols. OROS MPH in adolescents with ADHD: utility of patient self-assessments. Presentado en el "31st Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry" (Oct.19-24, 2004). Washington, D.C.
78. McConkie-Rosell A y cols. Evidence that methylation of the FMR-1 locus is responsible for variable phenotypic expression of the fragile X syndrome. Am J Hum Genet 1993; 53: 800-809.
79. McConkie-Rosell A y cols. Genetic Counseling for Fragile X Syndrome: Update recommendations of the National Society of Genetic Counselors. J Genet Counsel 2005;Vol.14,No.4: 249-270.

80. Mientjes EJ. The generation of a conditional Fmr1 knock out mouse model to study Fmrp function in vivo. Neurobiol Dis 2005; 21(3):549-55.
81. Mila M y cols. Molecular analysis of the (CGG)n expansion in the FMR-1 gene in 59 Spanish fragile X syndrome families. Human Genet 1994; 395-400.
82. Murray A y cols. Studies of FRAXA and FRAXE in women with premature ovarian failure. J. Med. Genet 1998; 35: 637-640.
83. Murray A y cols. Reproductive and menstrual history of females with fragile X expansions. Eur J Hum Genet 2000; 8:247-52.
84. Musumeci SA y cols.Audiogenic seizures susceptibility in transgenic mice with fragile X syndrome. Epilepsia. 2000 Jan;41(1):19-23.
85. Nelson LM y cols. An update: spontaneous premature ovarian failure is not an early menopause. Fertil Steril 2005; 83:1327-32.
86. Nolin SL y cols. Familial transmission of the FMR1 GCC repeat. American Journal of Human Genetics 1996; 59: 1252-1261.
87. Nordoff P y Robbins C. Music therapy in special education. Florida, Universidad de Florida, 1983.
88. Núñez B y Rodríguez L. Los hermanos de las personas con discapacidad, Buenos Aires, Ed. AMAR, 2005.
89. Núñez B y Rodríguez L. El vínculo fraterno cuando uno de los hermanos tiene discapacidad. Siglo Cero 2005; 216:50-74.
90. Oberle I y cols. Instability of a 550-base pair DNA segment and abnormal methylation in fragile X syndrome. Science 1991; 252: 1097-1102.
91. Oostra BA y Chiurazzi P. The fragile X gene and its function. Clinical Genetics 2001; 60: 399-408.
92. Pembrey ME y cols. A premutation that generates a defect at crossing over explains the inheritance of fragile X mental retardation. Am J Med Genet 1985; 21: 709-717.
93. Ramos FJ. El síndrome X frágil, ¿ qué sabemos hoy ?. An Esp Pediatr 1989; 31:417-419.
94. Ramos FJ . El síndrome X Frágil: Material Educativo de la Fundación Nacional del X Frágil de Estados Unidos. 2ª ed. Madrid, Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales, IMSERSO, 1999.
95. Recommendations of the collaborative Work Group on Autistic Spectrum Disorders. California: Best practices for designing and delivering effective programs for individuals with ASD. California Departments of Education and Developmental Services, 1997.
96. Report of the MADSEC Autism Task Force. Manchester, Maine: Maine Administrators of Services for Children with Disabilities. MADSEC, 2002.
97. Restivo L y cols. Enriched environment promotes behavioral and morphological recovery in a mouse model for the fragile X syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 Aug 9; 102(32): 11557-62.
98. Rife M y cols. Estudio de la proteína FMRP en raíz de cabello: aplicación al diagnóstico del Síndrome del Cromosoma X Frágil FMRP. Anales Españoles de Pediatría 2003;59 (5):431-435
99. Rife M y cols. Pilot study for the neonatal screening of fragile X syndrome. Prenat Diagn 2002 Jun;22(6):459-62. Erratum in: Prenat Diagn. 2003 Sep;23(9):771.

100. Rife M y cols. Analysis of CGG variation through 642 meioses in Fragile X families. Mol Hum Reprod 2004 Oct;10(10):773-6. Epub 2004 Aug 20.
101. Ringler M. L´enfant déficient en 40 questions. Paris, Ed. Dunod, 2000.
102. Roberts JM. A review of the research to identify the most effective models of best practice in the management of children with autism spectrum disorders. Sydney, Centre for Developmental Disability Studies. Sydney University. Department of Ageing, Disability and Home Care, 2004.
103. Rousseau F y cols. A multicenter study on genotype-phenotype correlations in the fragile X syndrome, using direct diagnosis with probe StB12.3: the first 2,253 cases. American Journal of Human Genetics 1994; 55: 225-237.
104. Sánchez Carrión ML y Linares P. Familia y discapacidad. Momentos críticos en la vida familiar de una persona con discapacidad. Polibea 2001; 59: 4-12.
105. Santoro N. Research on the mechanisms of premature ovarian failure. J Soc Gynecol Investig 2001; 8:S10-2.
106. Saul RA y Tarleton C. FMR1-Related disorders. GeneReviews 2006. http://www.genetests.org/
107. Scaharfenaker S y cols. "An integrated approach to intervention". En: Hagerman R, Hagerman P.Johns Hopkins (eds). Fragile X syndrome: diagnosis, treatment and research. 2002; 363-427.
108. Schafer M. El nuevo paisaje sonoro. Buenos Aires, Ricordi, 1968.
109. Sherman SL y cols. Further segregation analysis of the fragile X syndrome with special reference to transmitting males. Hum. Genet 1985; 69: 289-299.
110. Sherman SL. Premature ovarian failure in the fragile X syndrome. Am J Med genet 2000; 97:189-94.
111. Sherman S y cols. Fragile X syndrome: Diagnostic and carrier testing. Genetics in Medicine 2005; Vol.7, No.8: 584-587.
112. Siomi H y cols. Essential role for KH domains in ARN binding: impaired RNA binding by a mutation in the KH domain of FMR1 that causes fragile X syndrome. Cell 1994; 77:33-39.
113. Sullivan AK y cols. Association of FMR1 repeat size with ovarian dysfunction. Human Reproduction 2005; 20:402-412.
114. Sutherland GR. Fragile sites on human chromosomes: demonstration of their dependence on the type of tissue culture medium. Science 1977; 197: 265-266.
115. Tassone F y cols. Elevated levels of FMR1 mRNA in carrier males: a new mechanism of involvement in the fragile-X syndrome. Am J Hum Genet 2000; 66: 6-15.
116. Taylor. DNA testing: A guide for Physicians and Families. The National Fragile AK. Fragile X X Foundation Educational files. Volume 2 http://www.fragilex.org/.
117. Tejada MI y Durán M. Screening for female fragile X premutation and full mutation carriers. A commentary to the work of Wildhagen y cols. Community Genetics 1999; 2. 49-50.
118. Tejada MI. La prevención del Síndrome X Frágil mediante el diagnóstico prenatal genético: ventajas y aspectos controvertidos. Rev Neurol 2001; 33 (Supl 1): S14-9.
119. Tejada MI y cols. Premature Ovarian Failure (POF) (not "premature menopause") and Fragile X Syndrome. Ponencia presentada en el 1er Congreso Europeo "Fragile X-Europe". Lieja, 2006.
120. Terracciano A y cols. Fragile X Syndrome. Am J Med Genet C. Semin Med Genet 2005; 137:32-37.

121. Van Dam D y cols. Spatial learning, contextual fear conditioning and conditioned emotional response in Fmr1 knockout mice. Behav Brain Res 2000 Dec 20;117(1-2):127-36.
122. Verdugo MA y Bermejo B. Retraso mental. Madrid, Ed. Pirámide, 2003.
123. Verkerk AJM y cols. Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. Cell 1991; 65: 905-914.
124. Visootsak J y cols. Fragile X Syndrome: An update and review for the primary pediatrician. Clin Pediatr (Phila) 2005; 44:371-381.
125. Wattendorf DJ y Muenke M. Diagnosis and management of Fragile X syndrome. American Family Physician 2005; Vol.72,No.1:111-113.
126. Welt CK y cols. Evidence of early ovarian aging in fragile X premuation carriers. J Clin Endocrinol Metab 2004 sep;89(9):4569-74.
127. Wiesner GL y cols. Clinical consult: developmental delay / fragile X syndrome. Prim care 2004; 31:621-625.
128. Willemsen R y cols. The FMR1 CGG repeat mouse displays ubiquitin-positive intranuclear neuronal inclusions; implications for the cerebellar tremor/ataxia syndrome. Hum. Molec. Genet. 2003; 12: 949-959.
129. Yan QJ y cols. Suppression of two major Fragile X Syndrome mouse model phenotypes by the mGluR5 antagonist MPEP. Neuropharmacology 2005 Dec;49(7):1053-66.
130. Yu S y cols. Fragile X genotype characterized by an unstable region of DNA. Science 1991; 252: 1179-1181.

ANEXO II

ASOCIACIONES Y OTRAS ENTIDADES

ASOCIACIONES DEL SÍNDROME X FRÁGIL DE ESPAÑA

Federación Española Síndrome X Frágil
Plaza Carballo, 8 – 10º - 3
28029 – Madrid
E-mail: xfragil@nova.es
Web: http://www.nova.es/xfragil

Asociación Síndrome X Frágil de Andalucía
Alfonso Chaves, 10
41950 – Castilleja de la Cuesta (Sevilla)
Teléfono: 95 4161188
E-mail: maruben@terra.es

Asociación Síndrome X Frágil de Aragón
Poeta León Felipe, 18 - 2º - 1
50015 - Zaragoza
Teléfono: 976 525 573
E-mail: rescribanog@able.es

Asociación Síndrome X Frágil de Baleares
Calle de la Rosa, 3 – 2º
07003 - Palma de Mallorca (Baleares)
Teléfono: 971 714906
E-mail: xfragilbalear@wanadoo.es

Asociación Síndrome X Frágil de Canarias
Málaga, 7 A - 8º B
35016 – Las Palmas de Gran Canaria
Teléfono: 928 334157.
E-mail: adolfo320@hotmail.com

Asociación Síndrome X Frágil de Castilla-León
Cerradilla, 1
47400 – Medina del Campo (Valladolid)
Teléfono: 983 802593
E-mail: info@sindromexfragil.com
Web: http://www.sindromexfragil.com

Asociación Síndrome X Frágil de Cataluña
La Salle de Gracia
Plaça del Nord, 14
08012 - Barcelona
Teléfono: 93 2170939
E-mail: xfragil@teleline.es
Web: http://www.xfragilcatalunya.org

Asociación Síndrome X Frágil de Extremadura
Avda. Ruta de la Plata, bloque B-1 (Viviendas MOPU)
10001 - Cáceres
Teléfono: 927 230848

Asociación Síndrome X Frágil de Galicia
Emilio González López, 7 – 1º - C
15011 - A Coruña
Teléfono: 981 128495
E-mail: maysuso@yahoo.es

Asociación Síndrome X Frágil de Madrid
Villajimena, 25 – B - B
28032 - Madrid
Teléfono: 91 7426728
Email: info@xfragil.com
Web: http://www.xfragil.com

Asociación Síndrome X Frágil de Murcia
Doña Adela, 21- 3º A
30530 - Cieza (Murcia)
Teléfono y Fax: 968 762912
E-mail: mjms@wanadoo.es
Web: http://perso.wanadoo.es/joguar/

Asociación Síndrome X Frágil de La Rioja
Doctor Múgica, 1 2º E
26002 - Logroño
Teléfono: 941 241149
E-mail: ferayala@telefonica.net

Asociación Síndrome X Frágil del País Vasco
Apartado de Correos 64
20700 - Zumárraga (Guipúzcoa)
Teléfono: 943 725543 • 944 602431
E-mail: axfrav@euskalnet.net
Web: http://www.euskalnet.net/axfrav/

Asociación Síndrome X Frágil de Valencia
Sindic Antoni Albuixech, 117 - bajo
46440 – Almusafes (Valencia)
Teléfono: 600 038016
E-mail: jpanero@xfragil.org
Web: http://www.xfragil.org

ORGANISMOS CENTRALES DE LA ADMINISTRACIÓN GENERAL DEL ESTADO

MINISTERIO DE TRABAJO Y ASUNTOS SOCIALES
Agustín de Bethencourt, 4
28071 MADRID
Tel. 91 363 00 00
www.mtas.es

SECRETARÍA DE ESTADO DE SERVICIOS SOCIALES, FAMILIAS DISCAPACIDAD
Agustín de Bethencourt, 4
28071 MADRID
Tel. 91 363 00 00

DIRECCIÓN GENERAL DE COORDINACIÓN DE POLÍTICAS SECTORIALES SOBRE LA DISCAPACIDAD
Agustín de Bethencourt, 4
28003 MADRID
Tel. 91 363 00 00 Fax 363 74 58

INSTITUTO DE MAYORES Y SERVICIOS SOCIALES (IMSERSO)
Ginzo de Limia, 58
28029 MADRID
Tel. 91 363 88 88
www.seg-social.es/imserso/discapacidad

REAL PATRONATO SOBRE DISCAPACIDAD
Serrano, 140 28006 MADRID
Tel. 91 745 24 44 Fax.
91 564 62 44
sgrealpatronato@mtas.es
www.rpd.es

ASOCIACIONES Y OTRAS ENTIDADES DE USUARIOS, DE ÁMBITO NACIONAL

COMITÉ ESPAÑOL DE REPRESENTANTES DE PERSONAS CON DISCAPACIDAD (CERMI)
Fernanflor, 8, 1º C
28014 MADRID
Tel. 91 360 16 78 Fax. 91 429 03 17
cermi@cermi.es
www.cermi.es

CONFEDERACIÓN ESPAÑOLA DE ORGANIZACIONES EN FAVOR DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD INTELECTUAL (FEAPS)
General Perón, 32, 1º A
28020 MADRID
Tel. 91 556 74 13 Fax. 91 597 41 05
feaps@feaps.org
www.feaps.org

FUNDACIÓN ONCE PARA LA COOPERACIÓN E INTEGRACIÓN SOCIAL DE PERSONAS CON DISCAPACIDAD
Sebastián Herrera, 15, 5º
28012 MADRID
Tel. 91 506 88 88 Fax. 91 539 34 87
dae@fundaciononce.es
www.fundaciononce.es

FUNDACIÓN TAMBIÉN
Gutiérrez Solana, 6, 2º Izda.
28036 MADRID
Tel. 91 515 93 76 Fax. 91 515 93 67
fundacion@tambien.org
www.tambien.org

ASOCIACIONES, SOCIEDADES CIENTÍFICAS Y OTRAS ENTIDADES DE PROFESIONALES, DE ÁMBITO NACIONAL

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE GENÉTICA HUMANA
www.aegh.org

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE MUSICOTERAPIA
Pedroñeras, 2 Bajo C 28043 MADRID
Tel. 91 388 30 58 Fax. 91 320 11 77

ASOCIACIÓN GIRMOGEN (Grupo de Investigación en Retraso Mental de Origen Genético)
www.girmogen.org
girmogen@yahoo.es

FEDERACIÓN ESTATAL DE ASOCIACIONES DE PROFESIONALES DE LA ATENCIÓN TEMPRANA
Pere Verges, 1, 7º. Hotel d'Entitas
08020 BARCELONA
Tel. 93 498 71 28 Fax. 93 278 18 37
acap@teleline.es

CENTROS DE DOCUMENTACIÓN E INFORMACIÓN, DE ÁMBITO NACIONAL

CENTRO ESPAÑOL DE DOCUMENTACIÓN SOBRE DISCAPACIDAD, DEL REAL PATRONATO SOBRE DISCAPACIDAD
Serrano, 140
28006 MADRID
Tel. 91 745 24 49 Fax. 91 411 55 02
cedd@futurnet.es
www.cedd.net

CENTRO ESTATAL DE AUTONOMÍA PERSONAL Y AYUDAS TÉCNICAS (CEAPAT). IMSERSO
Los extremeños, s/n
28018 MADRID
Tel. 91 363 48 00 Fax. 91 778 41 17
ceapat@ceapat.org
www.ceapat.org

CENTRO ESTATAL DE DOCUMENTACIÓN E INFORMACIÓN DE SERVICIOS SOCIALES (CEDISS)
Zurbarán, 1
28010 MADRID
Tel. 91 444 56 20
cedissmtas@mtas.es
www.mtas.es

SERVICIO DE INFORMACIÓN SOBRE DISCAPACIDAD (SID).
Avda. de la Merced, 109-131
37005 SALAMANCA
Tel. 923 29 47 36 Fax. 923 29 47 36
sid@sid.usal.es
http://sid.usal.es

ANEXO III

ABREVIATURAS

ADN:	Ácido Desoxirribonucleico
ARN:	Ácido Ribonucleico
ARNm:	Ácido Ribonucleico mensajero
CEE:	Centro Especial de Empleo
CGG:	Citosina-Guanina-Guanina
CI:	Cociente Intelectual
CO:	Centro Ocupacional
Cols.:	Colaboradores
DGP:	Diagnóstico Genético Preimplantacional
DGPC:	Duagnóstico Genético Pre-Concepcional
DP:	Diagnóstico Prenatal
E2:	Estradiol
ECG:	Electrocardiograma
FIV:	Fecundación "in Vitro"
FMR1:	*Fragile X Mental Retardation-1*
FMR1-KO:	*FMR1-Knock-Out* (Ratón con el gen FMR1 inactivado)
FMRP:	*Fragile X Mental Retardation Protein*
FOP:	Fallo Ovárico Prematuro
FSH:	*Follicular Stimulating Hormona* (Hormona Estimulante del Foículo)
FXR1P:	*Fragile X Syndrome Related Protein 1* (Proteína 1 relacionada con el SXF)
FXR2P:	*Fragile X Syndrome Related Protein 2* (Proteína 2 relacionada con el SXF)
FXTAS:	*Fragile X Tremor-Ataxia Síndrome* (Síndrome de Temblor-Ataxia asociado al SXF)
ICSI:	*Intra-cytoplasmic Spermatic Injection* (Inyección espermática intracitoplásmica)
ISRS:	Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina
IVE:	Interrupción voluntaria del embarazo
Kb:	kilobases
MC:	Mutación Completa
MTF:	Metilfenidato
N:	Normal
NTM:	*Normal Transmitting Males* (Hombres portadores con PM)
PCR:	*Polymerase Chain Reaction* (Reacción en cadena con Polimerasa)
PM:	Premutación
RM:	Retraso mental
SNC:	Sistema Nervioso Central

SXF: Síndrome X Frágil
TA: Trastorno Autista
TDAH: Trastorno de Atención Hiperactividad

ANEXO IV

RELACIÓN DE AUTORES (Por orden alfabético)

Javier Albor
Sociólogo
Confederación Española de Organizaciones en favor de las Personas con Discapacidad Intelectual - FEAPS
C/General Perón 32,1º.
28020 Madrid
javieralbor@feaps.org

Josep Artigas
Coordinador de la RED GIRMOGEN
Neuropediatra y Psicólogo
Unidad de Neuropediatria
Hospital de Sabadell. Corporación Sanitaria Parc Taulí
Parc Taulí s/n.
7280 Sabadell
jap@comb.es

Eduardo V. Brignani Pérez
Psicólogo
Asesor de la Asociación Catalana del Síndrome X Frágil
Víctor Catalá 6-8, 2º,1ª.
08173 Sant Cugat del Vallès – Barcelona
evbrignani@telefonica.net

Carme Brun Gasca
Profesora Lectora
Departamento de Psicología Clínica y de la Salud
Facultad de Psicología (Edificio-B)
Universidad Autónoma de Barcelona
08193 Bellaterra
carme.brun@uab.es

Yolanda de Diego Otero
Coordinadora de la RED GIRMOGEN
Bióloga Directora de Investigación
Grupo de investigación sobre el Síndrome X Frágil (CTS546).
Fundación IMABIS.
Laboratorio de investigación. Pabellón 5-sot. Hospital Civil.
29010 Málaga
yolanda.diego.exts@juntadeandalucia.es

Isabel Fernández Carvajal
Coordinadora de la RED GIRMOGEN
Instituto de Biología y Genética Molecular
Universidad de Valladolid
Ramón y Cajal 5
47005 Valladolid
metabol@ped.uva.es

Elisabeth Gabau Vila
Médico Consultor
Unidad de Genética Clínica
Servicio de Pediatría
Hospital de Sabadell. Corporación Sanitaria Parc Taulí
Parc Taulí s/n.
08208 Sabadell (Barcelona)
egabau@cspt.es

Katy García Nonell
Centro Médico Psyncron
Rambla 172, 1-4
08201 Sabadell (Barcelona)
k.garcianonell@psyncron.com

Guillermo Glover López
Coordinador de la RED GIRMOGEN
Biólogo Adjunto
Jefe de la Unidad de Genética Molecular
Centro de Bioquímica y Genética Clínica
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca
30120 El Palmar (Murcia)
guillermo.glover@carm.es

Rubén González Vidal
Maestro Especialista en Educación Infantil y
Técnico Superior en Animación Socio-Cultural
C/ Pérez Galdós, nº 19, 2º izq.
47005 Valladolid
rugovi@gmail.com

José Guzmán García
Presidente de la Federación Española del Síndrome X Frágil
Vicepresidente de la Asociación Europea del Síndrome X Frágil
jguzman@xfragil.com

Francisco Martínez Castellano
Coordinador de la RED GIRMOGEN
Biólogo Adjunto
Unidad de Genética y Diagnóstico Prenatal
Hospital Universitario La Fe
Avenida Campanar, 21.
46009 Valencia
francisco@gva.es

Montserrat Milà Recasens
Coordinador de la RED GIRMOGEN
Jefe de Sección
Servicio de Bioquímica y Genética Molecular
Centre de Diagnòstic Biomèdic
Hospital Clínic
c/Villarroel, 170.
08036 Barcelona
mmila@clinic.ub.es

Neysa Navarro
Licenciada en Medicina y Musicoterapeuta
Presidenta de la APM (Asociación de Profesionales de la Musicoterapia)
Apto.Correos 1.549.
01080 Vitoria-Gasteiz
dramusik@yahoo.es

Feliciano J. Ramos Fuentes
Coordinador de la RED GIRMOGEN
Pediatra-Genetista
Departamento de Pediatría
Facultad de Medicina
Universidad de Zaragoza
framos@unizar.es

Eugenia Rigau Ratera
Centro Médico Psyncron
Rambla 172, 1-4
08201 Sabadell (Barcelona)
e.rigau@psyncron.com

Mª Isabel Tejada Mínguez
Presidenta de GIRMOGEN
Responsable del Laboratorio de Genética Molecular
Hospital de Cruces
48903 Baracaldo (Vizcaya)
itejada@hcru.osakidetza.net

Federación
Española
Síndrome X Frágil